

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. Januar 2002 (17.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/04399 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 209/26,
213/02, C07D 311/20, 311/58

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07803

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
6. Juli 2001 (06.07.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen (Regel 4.17 Ziffer iii) für alle Bestimmungsstaaten
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 33 016.9 7. Juli 2000 (07.07.2000) DE

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SCHWARZ PHARMA AG [DE/DE]; Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

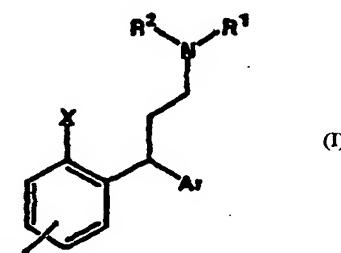
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DONSBACH, Martin [DE/DE]; Heerweg 58, 40789 Monheim (DE). EILBRACHT, Peter [DE/DE]; Olpketalstr. 108, 44229 Dortmund (DE). BUSS, Christian [DE/DE]; Gutenbergstr. 32, 44139 Dortmund (DE). SCHMIDT, Andreas [DE/DE]; Matilda-Wrede-Str. 1, 44309 Dortmund (DE).

(74) Anwalt: ALBRECHT, Thomas; Kraus & Weisert, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 Munich (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING 3,3-DIARYLPROPYLAMINES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3,3-DIARYLPROPYLAMINEN



(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing 3,3-diarylpropylamines of formula (I), wherein Ar represents a substituted or unsubstituted aryl radical, X represents H, OH or OR³ and Y, R¹, R² and R³ have the meanings given in the description, by hydroformylation/hydrocarbonylation and subsequent reductive amination using a transition metal catalyst.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein neues Verfahren zur Herstellung von 3,3-Diarylpropylaminen der allgemeinen Formel (I), worin Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest steht; X für H, OH oder OR³ steht; Y, R¹, R² und R³ die in der Beschreibung angegebener Bedeutungen haben, durch Hydroformylierung/Hydrocarbonylierung und anschliessende reduktive Aminierung unter Verwendung eines Übergangsmetallkatalysators.

WO 02/04399 A1

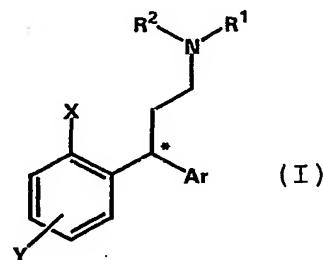
VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 3,3-DIARYLPROPYLAMINEN

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von substituierten 3,3-Diarylpropylaminderivaten. Insbesondere betrifft sie die Herstellung solcher Verbindungen durch Hydrocarbonylierung/Hydroformylierung mit anschließender reduktiver Aminierung.

10 Die vorgenannten 3,3-Diarylpropylaminderivate werden zur Behandlung von Harndrang-Inkontinenz und anderen spasmogenen Leiden eingesetzt (vgl. WO 99/58478). Die dort beschriebenen Verfahren zur Herstellung der 3,3-Diphenylpropylaminderivate sind zumeist mehrstufig und erfordern zur Herstellung optisch 15 aktiver Verbindungen zumeist eine Enantiomerentrennung.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, neue Verfahren zur Herstellung substituierter 3,3-Diarylpropylaminederivate bereitzustellen, die einfacher sind als die im Stand 20 der Technik beschriebenen, d.h. weniger Stufen umfassen, und die überdies eine stereoselektive Synthese der Zielverbindungen ermöglichen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung 25 von 3,3-Diarylpropylaminen der allgemeinen Formel I



worin

- 2 -

Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest steht,

5 X für H, OH oder OR³ steht,

Y für Cl, Br, I, CN, CHO, CH₂OR, COOH, COOR, worin R für C₁-C₁₀-Alkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest steht, oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

10 R¹, R² für C₁-C₁₀-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, wobei R¹ und R² unter Bildung einer cyclischen Struktur verknüpft sein können,

15 und wobei R³ für einen Rest steht, der von einer der folgenden Verbindungen abgeleitet ist:

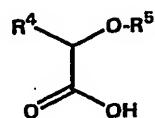
(i) den Aminosäuren D-Prolin, L-Prolin, D-Alanin, L-Alanin, D-Asparagin, L-Asparagin, D-Asparaginsäure, L-Asparaginsäure, D-Glutamin, L-Glutamin, D-Glutaminsäure, L-Glutaminsäure, D-Phenylalanin, L-Phenylalanin, D-Histidin, L-Histidin, D-Leucin, L-Leucin, D-Serin, L-Serin, L-Threonin, D-Threonin, D-Tryptophan, L-Tryptophan, D-Tyrosin, L-Tyrosin, D-Valin, L-Valin, D-Cystein, L-Cystein, D-Methionin, L-Methionin, D-Isoleucin, L-Isoleucin, oder den Alkoholen, die sich aus diesen Aminosäuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleneinheit ergeben,

30 (ii) den Aminosäuren N-Diphenylphosphanyl-D-alanin, N-Diphenylphosphanyl-L-alanin, N-Diphenylphosphanyl-D-prolin, N-Diphenylphosphanyl-L-prolin, N-Diphenylphosphanyl-D-phenylalanin, N-Diphenylphosphanyl-L-phenylalanin, sowie den Alkoholen, die sich aus die-

- 3 -

sen Aminosäuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleneinheit ergeben,

(iii) α -Hydroxycarbonsäurederivate der allgemeinen Formel

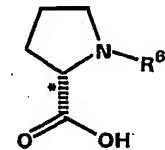
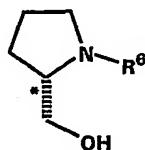


5

jeweils in Form beider optischen Antipoden, worin R^4 für eine lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und R^5 für C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, Acyl, Alkoxy carbonyl, Benzoyl, Diphenylphosphanyl, Dicyclohexylphosphanyl oder Diarylphosphanyl steht,

10

(iv) den Verbindungen der allgemeinen Formeln



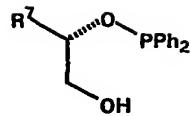
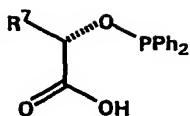
15

worin R^6 für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PPh₂, P(C₆H₁₁)₂, P(Aryl)₂, Alkyl, Acyl, Alkoxy carbonyl, Benzoyl, Aryl carbonyl, Diarylphosphanyl und Dicyclohexylphosphanyl steht, und deren Stereoisomere,

20

(v) den Verbindungen der allgemeinen Formeln

- 4 -



worin R⁷ für eine lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest steht, und Stereoisomere davon,

5

(vi) den Säuren

(R)-Acetoxyphenylessigsäure,

(R)- und (S)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure,

(R)-(-) und (S)-(+) Hexahydro-acetoxymandelsäure,

10 (2R,3S)-2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxybuttersäure und deren Stereoisomere,

(+)- und (-)-Menthoxycyessigsäure,

(R)- und (S)-3-Phenyl-2-acyloxypropionsäure,

(R)- und (S)-Acetoxymandelsäure,

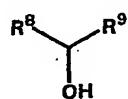
15 (R)- und (S)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure,

(S)-(+)-alpha-Methoxyphenylessigsäure,

(R)- und (S)-5-Oxo-tetrahydrofuran-2-carbonsäure,

20 sowie den Alkoholen, die sich aus diesen Säuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleineinheit ergeben,

(vii) Verbindungen der allgemeinen Formel



- 5 -

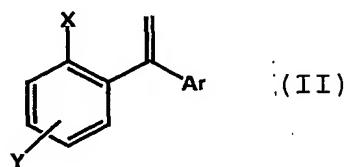
worin R⁸ für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und R⁹ für Wasserstoff oder für einen linearen oder verzweigten C₁-C₁₀-Alkylrest steht,

5 (viii) α-Naphthol, β-Naphthol oder (R)- oder (S)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluoroethanol,
 (ix) 2-Methylamino-1-phenyl-propan-1-ol (Ephedrin) aller stereomerer Formen,

10 oder R³ für einen der folgenden Reste steht:

(x) Phosphitreste der allgemeinen Formel -P(OR¹⁰)(OR¹¹),
 worin R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sein können
 15 und für einen gegebenenfalls polycyclischen oder verbrückten Arylrest stehen,
 (xi) C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder linear,
 20 (xii) Acyl,

(xiii) Benzyl oder substituierte Benzylreste,
 dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen
 25 Formel (II)



worin X, Y und Ar wie voranstehend definiert sind, mit Kohlenmonoxid (CO) und Wasserstoff (H₂) in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators miteinander umgesetzt und die resultie-

- 6 -

renden Oxoverbindungen in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR^1R^2 , worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, reagieren lässt.

5 In der Formel I steht der Substituent X für Wasserstoff (H), Hydroxy (OH) oder die Gruppe OR^3 .

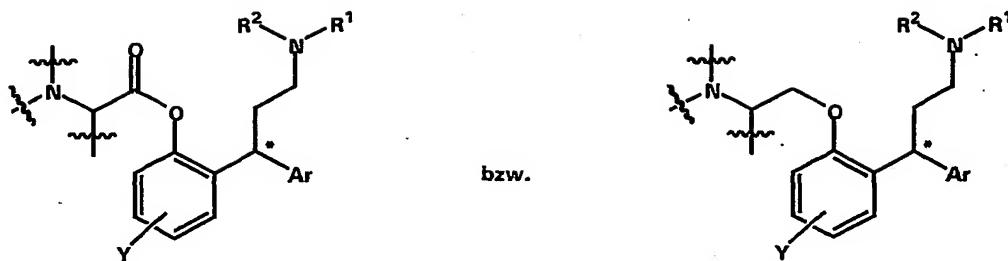
Der Substituent R^3 kann dabei die für die Substituenten R und R' in Patentanspruch 1 der WO 99/58478 angegebene Bedeutung
10 haben.

Vorzugsweise steht R^3 für einen Rest, der sich von den folgenden Verbindungen und Alkoholen ableitet:

15 (i) den Aminosäuren D-Prolin, L-Prolin, D-Alanin, L-Alanin, D-Asparagin, L-Asparagin, D-Asparaginsäure, L-Asparaginsäure, D-Glutamin, L-Glutamin, D-Glutaminsäure, L-Glutaminsäure, D-Phenylalanin, L-Phenylalanin, D-Histidin, L-Histidin, D-Leucin, L-Leucin, D-Serin, L-Serin, L-Threonin, D-Threonin, D-Tryptophan, L-Tryptophan, D-Tyrosin, L-Tyrosin, D-Valin, L-Valin, D-Cystein, L-Cystein, D-Methionin, L-Methionin, D-Isoleucin, L-Isoleucin, oder den Alkoholen, die sich aus diesen Aminosäuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleneinheit ergeben.

Bei diesen Aminosäureresten erfolgt die Anbindung an das Sauerstoffatom gemäß der Formel $-\text{O}-\text{R}^3$ über die OH-Gruppe der vorgenannten Aminosäuren, wie das in dem nachfolgenden Formelschema dargestellt ist:

- 7 -

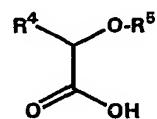


(ii) Weiterhin kann sich der Substituent R³ von den folgenden Aminosäurederivaten ableiten:

den Aminosäuren N-Diphenylphosphanyl-D-alanin, N-Diphenylphosphanyl-L-alanin, N-Diphenylphosphanyl-D-prolin, N-Diphenylphosphanyl-L-prolin, N-Diphenylphosphanyl-D-phenylalanin, N-Diphenylphosphanyl-L-phenylalanin, sowie den Alkoholen, die sich aus diesen Aminosäuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleneeinheit ergeben.

(iii) Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann sich R³ von den folgenden α-Hydroxycarbonsäuren ableiten:

α-Hydroxycarbonsäurederivaten der allgemeinen Formel



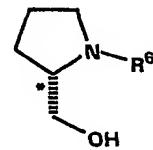
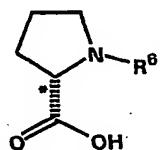
jeweils in Form beider optischen Antipoden, worin R⁴ für eine lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und R⁵ für

- 8 -

C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Benzoyl, Diphenylphosphanyl, Dicyclohexylphosphanyl oder Diarylphosphanyl steht.

5 Bevorzugte Beispiele sind (R)- und (S)-Acetoxyphenylessigsäure, (S)-(+)- und R-(-)-alpha-Methoxyphenylessigsäure, (R)- und (S)-3-Phenyl-2-acyloxypropionsäure.

10 (iv) R³ kann sich weiterhin von den nachstehend dargestellten Carbonsäuren bzw. Alkoholen ableiten:



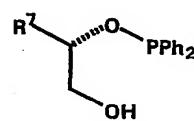
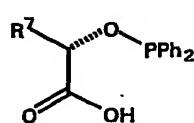
15

worin R⁶ für einen Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PPh₂, Alkyl, Acyl, Alkoxy carbonyl, Benzoyl, Arylcarbonyl, Diphenylphosphanyl, Diarylphosphanyl, Dicyclohexylphosphanyl steht, und Stereoisomere davon.

20

(v) Weiterhin kann sich R³ von den nachstehend dargestellten Carbonsäuren bzw. Alkoholen ableiten:

25



- 9 -

worin R⁷ für eine lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest steht, und Stereoisomere davon.

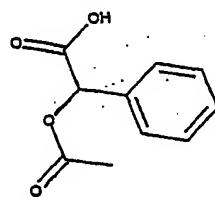
5

(vi) Weiterhin kann sich der Substituent R³ von einer der nachfolgend dargestellten Carbonsäuren ableiten:

10

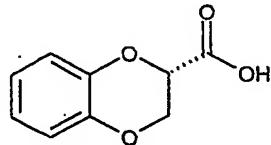
1. (R)-Acetoxyphenylessigsäure oder das Enantiomer

15



20

2. (R)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure oder das E-Enantiomer

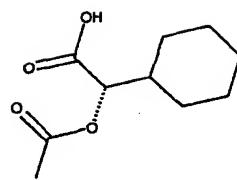


25

3. (R)-(-)-Hexahydroacetoxymandelsäure oder das Enantiomer

30

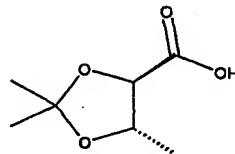
- 10 -



5

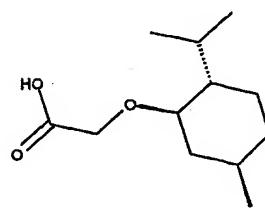
4. (2R,3S)-2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxybuttersäure oder das Enantiomer

10



15

5. (+)-Menthyleoxyessigsäure oder das Enantiomer

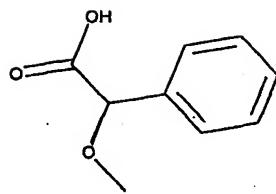


20

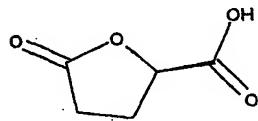
6. (S)-(+)-alpha-Methoxyphenylessigsäure oder das Enantiomer

25

- 11 -



5 7. (R)-5-Oxo-tetrahydrofuran-2-carbonsäure oder
 das Enantiomer



10 8. (R)-3-Phenyl-2-acyloxypropionsäure oder das
 Enantiomer

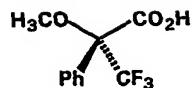


worin R wie voranstehend definiert ist.

20

9. (R)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylsuccinic acid
oder das Enantiomer

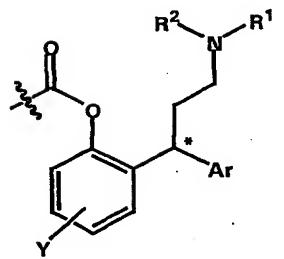
- 12 -



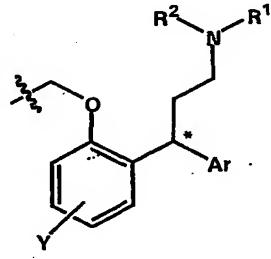
5 Sämtliche der vorgenannten Säuren besitzen ein oder mehrere Asymmetriezentren und werden optisch aktiv eingesetzt.

10 Die Anbindung der Säuren an das Sauerstoffatom gemäß der Formel $-O-R^3$ erfolgt wiederum wie bei den anderen zuvor genannten Carbonsäuren bzw. Alkoholen über die OH-Gruppe, so dass allgemein Ester bzw.

Ether mit der folgenden Struktur resultieren:



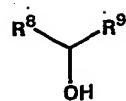
bzw.



15

(vii) Der Rest R^3 kann sich weiterhin von Verbindungen der allgemeinen Formel

20



- 13 -

ableiten, worin R⁸ für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und R⁹ für Wasserstoff oder für einen linearen oder verzweigten C₁-C₁₀-Alkylrest steht.

5

Wiederum erfolgt die Anbindung des Substituenten R³ über das Sauerstoffatom, so dass Arylether entstehen.

10

(viii) Der Substituent R³ kann sich weiterhin von α-Naphthol, β-Naphthol oder (R)- oder (S)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluorethanol ableiten.

15

Auch hier erfolgt die Anbindung über das Sauerstoffatom.

20

(ix) Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann sich R³ von Ephedrin, d.h. 2-Methylamino-1-phenylpropan-1-ol, ableiten. Diese Verbindung ist chiral und im Rahmen der vorliegenden Erfindung sollen sämtliche stereoisomere Formen mitumfasst werden.

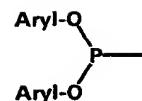
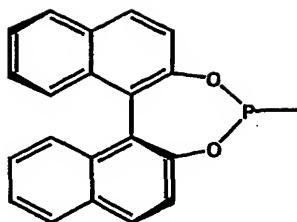
25

Die Anbindung von R³ erfolgt wiederum über das Sauerstoffatom, so dass eine Etherstruktur resultiert.

30

(x) Schließlich kann R³ auch für einen Phosphitrest der allgemeinen Formel -P(OR¹⁰)(OR¹¹) stehen, worin R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sein können und für einen gegebenenfalls polycyclischen oder verbrückten Arylrest stehen.

Bevorzugte Beispiele sind Phosphitrester der Formeln



Weiterhin kann R³ für:

5

(xi) C₁-C₁₀-Alkyl, linear oder verzweigt,

(xii) Acyl,

10 (xiii) Benzyl oder substituierte Benzylreste

stehen.

Der Substituent Y gemäß der allgemeinen Formel I steht für
15 Cl, Br, I, CN, COOH, COOR, CHO, CH₂OR oder C₁-C₁₀-Alkyl.

In der Gruppe COOR bzw. CH₂OR steht der Substituent R für ei-
ne lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder einen sub-
stituierten oder unsubstituierten Arylrest.

20

Der Substituent Y ist so gewählt, dass er durch einfache,
allgemein bekannte Verfahren in eine Hydroxymethylgruppe um-
gewandelt werden kann. Beispielsweise wird eine Ester- oder
Carbonsäuregruppe direkt reduziert, ein Halogenid kann über
25 eine Grignard-Zwischenstufe in die entsprechende Carbonsäure
umgewandelt und anschließend reduziert werden, und ein Nitril
kann zunächst beispielsweise zur Carbonsäure hydrolysiert und
anschließend zu einer Hydroxymethylgruppe reduziert werden.

- 15 -

Durch diese Umwandlung des Substituenten Y in eine Hydroxymethylgruppe können die in der WO 99/58478 beschriebenen 3,3-Diphenylpropylaminderivate in einfacher Weise hergestellt werden. Dort sind auch entsprechende Verfahren zur Umwandlung
5 des Substituenten Y in eine Hydroxymethylgruppe beschrieben.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens steht Y für eine Estergruppe, die sich in Paraposition zu dem Substituenten X befindet.

10 Schließlich stehen die Substituenten R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, für eine C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder eine C₃-C₈-Cycloalkylgruppe, wobei R¹ und R² unter Bildung einer cyclischen Struktur miteinander verknüpft sein können.

15 Diese cyclische Struktur kann Heteroatome, wie z.B. Stickstoff, Sauerstoff, etc., enthalten, so dass R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, beispielsweise einen Morpholin-Rest bilden können.

20 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens stehen R¹ und R² für Isopropyl und Ar für Phenyl.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet der Begriff „Alkyl“ eine lineare oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit vorzugsweise 1 bis 10 C-Atomen. Beispiele für solche Alkylgruppen umfassen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, t-Butyl und entsprechende Isomere von Pentyl und Hexyl, wobei die Isopropylgruppe bevorzugt ist.

30 Der Begriff „Cycloalkyl“ bzw. „Cycloalkylgruppe“ beschreibt cyclische Kohlenwasserstoffreste mit vorzugsweise 3 bis 10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls substituiert sein können.

- 16 -

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden unter Substituenten dem Fachmann an sich bekannte Gruppen wie Alkyl, Alkoxy, Halogen (Fluor, Chlor, Brom, Iod), Nitro und dergleichen verstanden.

5

Der Begriff „substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl“ beschreibt eine Benzylgruppe, deren Phenylring gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert ist. Substituierte Benzylgruppen sind vorzugsweise 4-Methylbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 10 4-Nitrobenzyl, 2-Nitrobenzyl, 4-Chlorbenzyl und 2-Chlorbenzyl.

15 Der Begriff „Alkylcarbonyl“ beschreibt Gruppen der Formel R-C(=O), worin R für eine Alkylgruppe steht. Bevorzugte Alkylcarbonylgruppen sind Acetyl, Propionyl, Isobutyryl, Valeroyl und Pivaloyl.

20 Der Begriff „Cycloalkylcarbonyl“ beschreibt eine Gruppe der Formel R-C(=O), worin R für eine Cycloalkylgruppe steht.

25

Der Begriff „Aryl“ bezeichnet einen aromatischen Kohlenwasserstoffrest, wie z.B. Phenyl (C_6H_5-), Naphthyl ($C_{10}H_7-$) und Anthryl ($C_{14}H_9-$). Bevorzugt werden Phenyl- und Naphthylgruppen, insbesondere Phenylgruppen, wobei diese Gruppen einfach oder mehrfach substituiert sein können. Gegebenenfalls können zwei oder mehrere Arylreste zur Bildung polycyclischer Strukturen miteinander verbrückt bzw. kondensiert sein.

30

Der Begriff „Benzoyl“ beschreibt Acylgruppen der Formel $-C(=O)-Ph$, wobei der Phenylring wiederum einfach oder mehrfach substituiert sein kann. Beispiele für solche substituierten Acylgruppen umfassen 4-Methoxybenzoyl, 2-Methoxybenzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 2-Chlorbenzoyl, 4-Nitrobenzoyl und 2-Nitrobenzoyl.

35

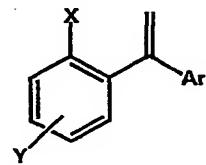
- 17 -

Der Begriff „Alkoxycarbonyl“ steht für R-OC(=O)-Gruppen, worin R für eine Alkylgruppe steht. Bevorzugte Alkoxycarbonylgruppen sind Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, t-Butyloxycarbonyl und Benzyloxycarbonyl sowie alicyclic 5 lische Alkoxycarbonylgruppen.

Der Begriff „Aminosäure“ bzw. „Aminosäurerest“ beschreibt Reste, welche sich von natürlich vorkommenden oder synthetischen Aminosäuren (wobei jeweils alle optischen Antipoden 10 eingeschlossen sind) ableiten. Bevorzugte Aminosäurereste sind Valyl, Leucyl, Isoleucyl, Phenylalanyl, Prolyl, Seryl, Threonyl, Methionyl und Hydroxyprolyl.

Der Aminosäurerest kann durch eine geeignete Gruppe substituiert sein. Solche substituierten Aminosäurereste sind beispielsweise N-Benzoylprolyl, N-tert.-Butoxycarbonylprolyl, N-Alkyl, N-Acyl oder N-Diphenylphosphanylprolyl.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf der Hydrocarbonylierung/Hydroformylierung von Verbindungen der allgemeinen Formel

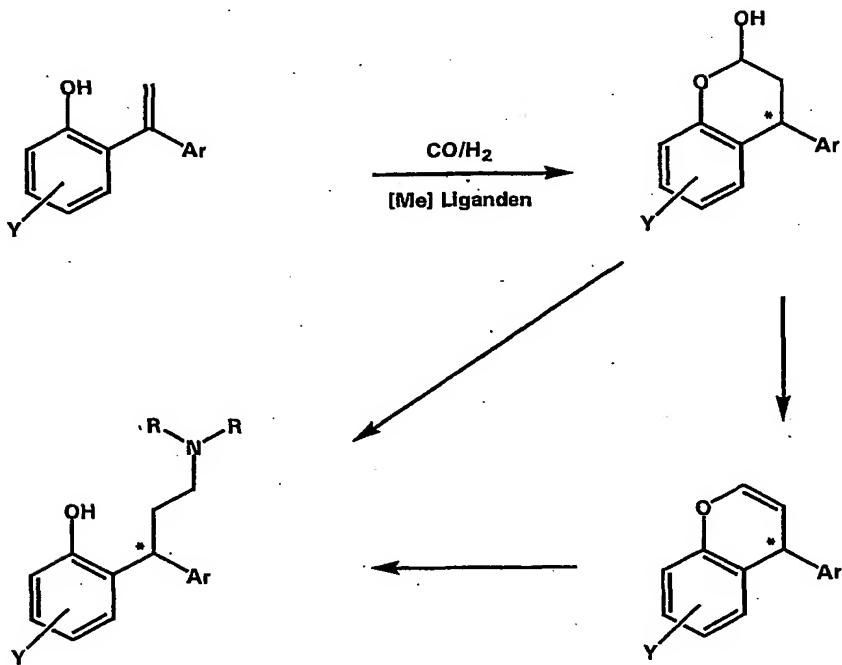


25

worin X, Y und Ar wie voranstehend definiert sind, und einer anschließenden reduktiven Aminierung der entsprechenden Oxo-verbindungen. Die Oxoverbindungen lassen sich isolieren oder 30 aber auch in einer Eintopfreaktion direkt zu den entsprechenden Diarylaminen umsetzen. Das erfindungsgemäße Verfahren um-

fasst also die Hydrocarbonylierung/Hydroformylierung durch Synthesegas, d.h. ein Gemisch aus Kohlenmonoxid (CO) und Wasserstoff (H_2) in Gegenwart geeigneter Katalysatoren und die reduktive Aminierung mit Aminen in Gegenwart geeigneter Katalysatoren der allgemeinen Formel HNR^1R^2 , worin R^1 und R^2 wie voranstehend definiert sind. Die Hydroaminomethylierung führt in Gegenwart primärer Amine zu sekundären Aminen während die Umsetzung mit sekundären Aminkomponenten zu tertiären Aminen führt. Vorzugsweise wird bei dem erfindungsgemäßen Verfahren 10 Diisopropylamin als Aminkomponente eingesetzt.

Gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens steht der Substituent X für Hydroxy (OH). Dies erlaubt, ausgehend von 1,1-Diarylethenverbindungen, die Hydroformylierung 15 zu Chromen/Lactol-Systemen gemäß dem nachstehend dargestellten allgemeinen Formelschema



- 19 -

Diese Zwischenprodukte werden durch bekannte Reaktionen in Derivate des 2-[(3R)-3-(+)-(diisopropylamino)-1-phenylpropyl]-4-(hydroxymethyl)phenol, deren acylierte Verbindungen und Salze überführt. Eine genaue Beschreibung dieser Reaktionen sind in der EP 0 957 073 zusammengefasst.

Verfahrensvorschriften zur reduktiven Aminierung von Verbindungen des Lactoltyps finden sich auch in der WO 99/58478.

Die vorgenannten 1,1-Diarylethen-Verbindungen gemäß allgemeiner Formel II können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden wie sie beispielsweise in Yamaguchi M; Arisawa M; Omata K; Kabuto K; Hirama M; Uchimaru T; Journal of Organic Chemistry 1998, 63(21), 7298-7305 und Yamaguchi M; Hayashi A; Hirama M; Journal of the American Chemical Society 1995, 117(3), 1151-2 beschrieben sind.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 200°C und vorzugsweise 100 bis 140°C durchgeführt.

Der Reaktionsdruck beträgt dabei 40 bis 200 bar und vorzugsweise 80 bis 120 bar.

Bei der Hydroformylierung wird ein Gemisch aus Kohlenmonoxid und Wasserstoff (Synthesegas) verwendet, wobei das Verhältnis von Kohlenmonoxid (CO) zu Wasserstoff (H₂) im allgemeinen 10/90 bis 90/10 und vorzugsweise 70/30 bis 90/10 beträgt.

Die Breite der Druckverhältnisse ergibt sich aus der Notwendigkeit, dass die Verhältnisse von Ligand und Katalysator für jedes Substrat separat optimiert werden und daher abhängig sind von Substrat, Katalysatorvorstufe und Ligand etc.

- 20 -

Die Reaktionsdauer liegt im allgemeinen im Bereich von 2 Stunden bis 4 Tagen und vorzugsweise im Bereich von 1 bis 3 Tagen.

5

Die vorgenannten Reaktionszeiten werden von der jeweiligen Geräteausstattung beeinflusst. Bei einer optimalen Gaseinführung können auch kürzere Reaktionszeiten realisiert werden.

10 Der bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendete Katalysator umfasst ein oder mehrere Übergangsmetalle ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Ruthenium, Rhodium, Platin, Cobalt, Iridium, Palladium, Nickel, wobei Rhodium bevorzugt ist.

- 21 -

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Katalysator *in situ* aus einem Katalysatorvorläufer und einem Liganden gebildet.

5 Geeignete Katalysatorvorläufer sind vorzugsweise $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ und/oder $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ oder vergleichbare Rhodiumkomplexe.

Geeignete Liganden sind nachfolgend zusammen mit der einschlägigen Abkürzung aufgelistet:

10

BINAPHOS = R-2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen-2'-yl-(S)-1,1'-binaphthalen-2,2'-diylphosphit,

DIOP = (2,2-Dimethyl-4,5-diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan,

15 DIOP-DBP = (2,2-Dimethyl-4,5-bis(5H-dibenzophosphol-5-ylmethyl)-1,3-dioxolan,

DPPB = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan,

CHIRAPHOS = 2,3-Bis(diphenylphosphino)butan,

CBDPP = 1,2-Bis(diphenylphosphinomethyl)cyclobutan,

20 CBDBP = 1,2-Bis(5H-dibenzophosphol-5-ylmethyl)cyclobutan,

CHDPP = 1,2-Bis(diphenylphosphinomethyl)cyclohexan,

CHDBP = 1,2-Bis(5H-dibenzophosphol-5-ylmethyl)cyclohexan,

CHDPO = 1,2-Bis(diphenylphosphinoxy)cyclohexan,

BzMePhP* = Benzyl-methyl-phenylphosphin,

25 CAMP = Cyclohexyl-o-anisyl-methylphosphin,

NMDPP = Neomenthyldiphenylphosphin,

PAMP = Phenyl-o-anisyl-methylphosphin,

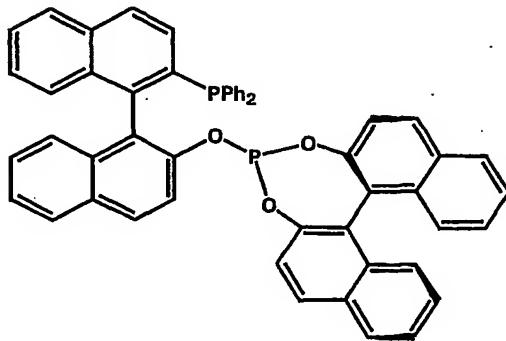
BPPM = (2S,4S)-N-tert.Butoxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-diphenylphosphinomethylpyrrolidin,

30 o-DPPB = ortho-Diphenylphosphanylbenzoyl,

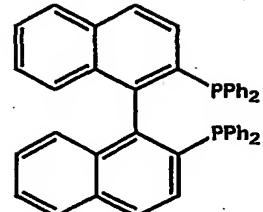
- 22 -

PBu₃ = Tributylphosphin,

BINAP = 2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl.



BINAPHOS



BINAP

5

Weiterhin können auch Phosphite und Binaphthylverbindungen als Liganden verwendet werden.

10

Bevorzugte Liganden sind Tributylphosphin, (+)- oder (-)-(2,2-Dimethyl-4,5-diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan, (R)- oder (S)-BINAP und/oder (R,S)-BINAPHOS.

15 Wird als Ligand Tributylphosphin verwendet, so beträgt das Verhältnis von Ligand zu Rhodium im allgemeinen 1:1 bis 25:1 und vorzugsweise 4:1 bis 10:1.

Bei Verwendung von (R)- oder (S)-BINAP beträgt es 1:1 bis 6:1

20 und vorzugsweise 1:1 bis 2:1.

Bei (R,S)-BINAPHOS schließlich beträgt es 1:1 bis 6:1 und vorzugsweise 1:1 bis 2:1.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht, wie bereits voranste-
5 hend ausgeführt, auf der Hydroaminomethylierung von 1,1-Diarylethenen unter Verwendung eines geeigneten Katalysator-
systems. Es weist den Vorteil auf, daß es als Eintopfreaktion
durchgeführt werden kann, was die direkte Isolierung der ge-
wünschten Diarylpropylaminderivate ermöglicht.

10

Das Chiralitätszentrum in Position 3 der 3,3-Diarylpropyl-
aminderivate lässt sich durch geeignete Wahl von chiralen Li-
ganden für das metallische Katalysatorzentrum in stereoselek-
tiver Weise erzeugen (Ligandensteuerung). Ist eine der A-
15 rylgruppen in dem als Ausgangsmaterial verwendeten 1,1-Di-
arylethen in ortho-Position durch ein Heteroatom substitu-
iert, welches mit chiralen Gruppen modifiziert ist, wird die
chirale Synthese durch das Substrat gesteuert (Substratsteue-
rung). Dies lässt sich mit Homoallylalkoholen vergleichen,
20 deren Konformation durch den planaren Aromaten vorfixiert
ist. Schließlich lässt die Kombination dieser Methoden (Li-
ganden- und Substratsteuerung) die doppelte Stereoseitendif-
ferenzierung zu.

25 Das erfindungsgemäße Verfahren wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert. Hierin werden die folgenden Definitionen verwendet:

DC	Dünnschichtchromatographie
30 HPLC	High Performance Liquid Chromatography
NMR	kernmagnetische Resonanz
°C	Grad Celsius

- 24 -

RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
acac	Acetonylacetat
cod	cis, cis-1,5-Cyclooctadien
5 abs.	absolut(em)
MTBE	Methyl-tert.Butylether
h	Stunde(n)
TMS	Tetramethylsilan

10

Geräteliste

Die NMR-Spektren wurden mit einem DRX 400 der Firma Bruker aufgenommen. TMS wurde als interner Standard eingesetzt.

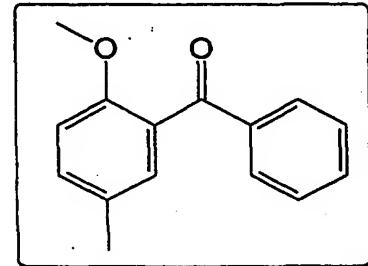
15

Massenspektren wurden auf einem Finnigan CA 5 gemessen. Die Elementarzusammensetzung wurde mit einem Leco CHNS-932 bestimmt.

20 Gaschromatographische Untersuchungen wurden mit einem CarloErba GC-4160 mit 25 m oder mit einem Fisous GC-8130 mit 30 m CP sil-5 Kapillaren durchgeführt.

Beispiel 1: Herstellung von 2-Methoxy-5-methyl-benzophenonAnsatz:

5 5.00 g (23.5 mmol) 2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon
 6.67 g (47.1 mmol) Methyliodid
 4.50 g (32.6 mmol) Kaliumcarbonat
 50 ml abs. Aceton



10

Durchführung:

Zu einer Lösung aus 5.00 g (23.5 mmol) 2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon und 6.67 g (47.1 mmol) Methyliodid in 50 ml abs. Aceton werden 4.50 g (32.6 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 5 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen werden zu der Suspension 50 ml Wasser und 50 ml Petrolether (30/60) gegeben. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 75 ml Petrolether (30/60) und wäscht die vereinigten organischen Phasen zweimal mit 50 ml 10 %iger NaOH-Lösung. Die organische Phase wird anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Man erhält 3.80 g (16.8 mmol, 71 %) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon.

25 Ausbeute: 3.80 g (16.8 mmol, 71 %) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.21 (s, 3H, CH₃), 3.56 (s, 3H, OCH₃), 6.77 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, PhH), 7.06 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, PhH), 7.15 (m, 1H, PhH), 7.31 (t, ³J = 7.7 Hz, 2H, PhH), 7.43 (m, 1H, PhH), 7.71 (dd, ³J = 8.3 Hz, ²J = 1.2 Hz, 2H, PhH).

- 26 -

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.3 (CH₃), 55.6 (OCH₃), 111.4 (CH_{arom}), 128.1 (2 × CH_{arom}), 128.5 (Cq_{arom}), 129.7 (2 × CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 129.9 (CH_{arom}), 132.2 (CH_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 137.8 (Cq_{arom}), 155.2 (Cq_{arom}), 196.6 (C=O).

5

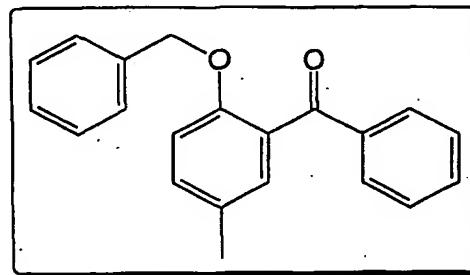
Beispiel 2: Herstellung von 2-Benzylxy-5-methyl-benzophenon

10

Ansatz:

2.00 g (9.4 mmol) 2-Hydroxy-5-methyl-benzophenon

15 1.66 g (9.7 mmol) Benzylbromid
1.73 g (12.5 mmol) Kaliumcarbonat
12 ml abs. Aceton



20 Durchführung:

Zu einer Lösung aus 2.00 g (9.4 mmol) 2-Hydroxy-5-methylbenzophenon und

1.66 g (9.7 mmol) Benzylbromid in 12 ml abs. Aceton werden 1.73 g (12.5 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 16 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen der Suspension wird diese filtriert und der Rückstand mit 50 ml Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 2.74 g (9.1 mmol, 96 %) 2-Benzylxy-5-methyl-benzophenon.

30

Ausbeute: 2.74 g (9.1 mmol, 96 %) 2-Benzylxy-5-methylbenzophenon

- 27 -

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.31 (s, 3H, CH₃), 4.94 (s, 2H, OCH₂), 6.92 (m, 3H, PhH), 7.17 (m, 3H, PhH), 7.23 (m, 2H, PhH), 7.41 (t, ³J = 7.6 Hz, 2H, PhH), 7.53 (m, 1H, PhH), 7.81 (m, 2H, PhH).

5 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.3 (CH₃), 70.1 (OCH₂), 112.8 (CH_{arom}), 126.5 (2 x CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 128.2 (4 x CH_{arom}), 129.1 (Cq_{arom}), 129.6 (2 x CH_{arom}), 130.1 (CH_{arom}), 130.4 (Cq_{arom}), 132.4 (CH_{arom}), 132.6 (CH_{arom}), 136.5 (Cq_{arom}), 138.3 (Cq_{arom}), 154.3 (Cq_{arom}), 196.9 (C=O).

10

Schmelzpunkt: 78°C

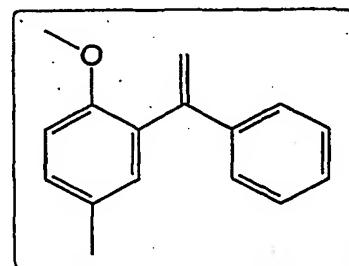
Elementaranalyse: ber.: C 83.4 H 6.0
gef.: C 83.2 H 5.8

15

Beispiel 3: Herstellung von 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol

Ansatz:

3.70 g (16.3 mmol) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon



25 7.58 g (21.2 mmol) Methyltriphenylphosphonium-bromid

17.0 ml (21.2 mmol) n-Butyllithium
(1.25M in n-Hexan)

20 ml abs. THF

30

Durchführung:

Zu einer Suspension aus 7.58 g (21.2 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 15 ml abs. THF werden bei Raumtemperatur innerhalb von 10 min 17.0 ml (21.2)

- 28 -

n-Butyllithium (1.25M in n-Hexan) zugetropft. Die erhaltene rötliche Lösung kühlt man auf -78 °C und gibt anschließend innerhalb von 15 min eine Lösung aus 3.70 g (16.3 mmol) 2-Methoxy-5-methyl-benzophenon in 5 ml abs. THF hinzu. Es wird 5 zunächst 20 min bei -78 °C und weitere 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man zu dem Reaktionsgemisch 80 ml Wasser und extrahiert zweimal mit je 50 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt. Die Reinigung 10 des erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol als Laufmittel. Man erhält 3.03 g (13.5 mmol, 83 %) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol.

15 Ausbeute: 3.03 g (13.5 mmol, 83 %) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.51 (s, 3H, OCH₃), 5.22 (s, 1H, =CH₂), 5.63 (s, 1H, =CH₂), 6.71 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, PhH), 6.97 (s, 1H, PhH), 7.01 (d, ³J = 8.0 Hz, 1H, PhH), 7.16 (m, 5H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.4 (CH₃), 55.8 (OCH₃), 111.3 (CH_{arom}), 115.2 (=CH₂), 126.3 (2 x CH_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 129.2 (CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 130.8 25 (Cq_{arom}), 131.8 (CH_{arom}), 141.0 (Cq_{arom}), 147.0 (Cq_{olefin}), 155.0 (Cq_{arom}).

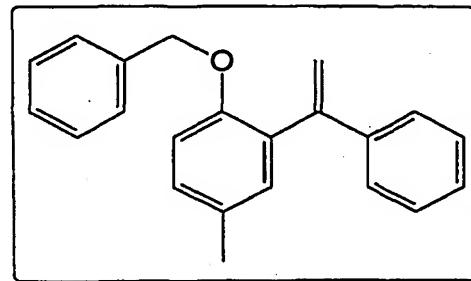
Elementaranalyse: ber.: C 85.7 H 7.2
gef.: C 85.7 H 7.2

- 29 -

Beispiel 4: Herstellung von 1-Benzylxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol

Ansatz:

5 1.41 g (4.7 mmol) 2-Benzylxy-5-methyl-benzophenon
 2.16 g (6.1 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid
 10 4.9 ml (6.1 mmol) *n*-Butyllithium (1.25M in
 n-Hexan)
 17 ml abs. THF



15 Durchführung:

analog Beispiel 3

Ausbeute: 1.23 g (4.1 mmol, 88 %) 1-Benzylxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol

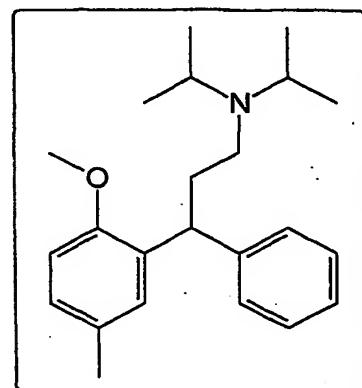
20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.32 (s, 3H, CH₃), 4.84 (s, 2H, OCH₂), 5.32 (d, ³J = 1.4 Hz, 1H, =CH₂), 5.65 (d, ³J = 1.4 Hz, 1H, =CH₂), 6.83 (m, 3H, PhH), 7.07 - 7.37 (m, 10H, PhH).
 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5 (CH₃), 70.1 (OCH₂), 112.5 (CH_{arom}), 115.5 (=CH₂), 126.5 (2 × CH_{arom}), 126.8 (2 × CH_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 127.3 (CH_{arom}), 128.1 (4 × CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 130.1 (Cq_{arom}), 131.3 (Cq_{arom}), 132.1 (CH_{arom}), 137.1 (Cq_{arom}), 141.6 (Cq_{arom}), 147.6 (Cq_{olefin}), 153.9 (Cq_{arom}).
 MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 300 (39, M⁺), 285 (11), 262 (6), 251 (9), 209 (100), 200 (9), 195 (20), 181 (20), 165 (19), 115 (3), 91 (95), 65 (9).

Elementaranalyse: ber.: C 88.0 H 6.7
 gef.: C 87.6 H 6.7

Beispiel 5: Herstellung von Diisopropyl-[3-(2-methoxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropyl]-amin

Ansatz:

0.700 g (3.1 mmol) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-benzol
 10 0.354 g (3.5 mmol) Diisopropylamin
 s. Tab. 1 Katalysatorvorläufer
 s. Tab. 1 Tributylphosphin
 10 ml abs. Dioxan



15 Durchführung:

0.700 g (3.1 mmol) 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol, 0.354 g (3.5 mmol) Diisopropylamin, eine definierte Menge Katalysatorvorläufer (s. Tab. 1), eine definierte Menge Tributylphosphin (s. Tab. 1) und 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter in einer CO/H₂-Atmosphäre unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: MTBE). Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität I, neutral) mit Petrolether (30/60) / MTBE = 5/1 (v/v) als Elutionsmittel.

- 31 -

Tabelle 1: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung mit 1-Methoxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol

Nr.	PBu ₃ /Rh	T [°C]	p (CO/H ₂) [bar]	t [d]	hydr.Edu	Produkt [%]*
					kt [%]*	
1**	25/1	115	80/20	4	-	-
2**	6/1	135	90/10	4	ca. 1	38 (22)
3**	6/1	140	90/10	5	11	49 (37)
4***	16/1	110	90/10	3	ca. 2	12
5***	8/1	130	90/10	3	6	85
6***	-	130	90/10	3	11	70

* : GC-Anteile (Werte in Klammern entsprechen isolierten Ausbeuten)

** : [Rh(cod)Cl]₂ (0.5 mol-% bezogen auf Olefin)

*** : Rh(acac)(CO)₂ (1 mol-% bezogen auf Olefin)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.92 (d, ³J = 6.5 Hz, 6H, 2 x CHCH₃), 0.92 (d, ³J = 6.5 Hz, 6H, 2 x CHCH₃), 2.12 (m, 2H, CHCH₂), 2.25 (s, 3H, PhCH₃), 2.33 (m, 2H, NCH₂), 2.96 (sept, ³J = 6.5 Hz, 2H, 2 x CHMe₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.34 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, CHPh₂), 6.69 (d, ³J = 8.3 Hz, 1H, PhH), 6.92 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, PhH), 7.05 (d, ⁴J = 1.9 Hz, 1H, PhH), 7.12 (t, ³J = 7.0 Hz, 1H, PhH), 7.13 - 7.24 (m, 4H, PhH).

15

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5 (2 x CHCH₃), 20.7 (2 x CHCH₃), 20.7 (PhCH₃), 37.0 (CHCH₂), 41.3 (PhCH), 44.1 (NCH₂), 48.7 (2 x NCH), 55.5 (OCH₃), 110.6 (CH_{arom}), 125.6 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 20

128.3 (CH_{arom}), 129.5 (Cq_{arom}), 133.4 (Cq_{arom}), 145.1 (Cq_{arom}), 154.9 (Cq_{arom}).

GC-MS (EI, 70EV): m/z [%] = 340 (M⁺+1; 45), 324 (6), 296 (1), 211 (3), 126 (3), 114 (100), 100 (20), 91 (7), 72 (13).

- 32 -

Elementaranalyse: C₂₃H₃₃NO (339.26)

ber.:	C 81.4	H 9.8	N 4.1
gef.:	C 80.9	H 9.4	N 4.3

5

Beispiel 6: Herstellung von [3-(2-Benzylxy-5-methylphenyl)-
 10 3-phenylpropyl]-diisopropylamin

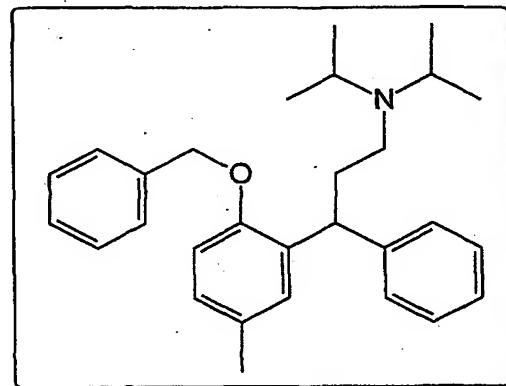
Ansatz:

0.601 g (2.00 mmol) 1-

Benzylxy-4-
 15 methyl-2-(1-
 phenylvinyl)-
 benzol

0.229 g (2.26 mmol) Diisopro-
 pylamin

20 5.2 mg (0.02 mmol) Rh(acac)(CO)₂
 s. Tab. 2 Tributylphosphin
 10 ml abs. Dioxan

Durchführung:

analog Beispiel 5

- 33 -

Tabelle 2: Ergebnisse der Hydroaminomethylierung mit 1-Benzyloxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol

Nr.	PBu ₃ /Rh	T [°C]	p (CO/H ₂) [bar]	t [d]	Produkt	
					[%]*	
7**	8/1	130	90/10	3	84	(79)
8**	2/1	100	90/10	3	4	
9**	-	130	90/10	1	49	
10**	-	130	90/10	3	76	

* : GC-Anteile (Werte in Klammern entspricht isolierter Ausbeute)

** : Rh(acac)(CO)₂ (1 mol-% bezogen auf Olefin)

5

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (d, ³J = 6.5 Hz, 12H, 4 x CHCH₃), 2.13 (m, 2H, CHCH₂), 2.26 (s, 3H, PhCH₃), 2.33 (m, 2H, NCH₂), 2.94 (sept, ³J = 6.5 Hz, 2H, 2 x CHMe₂), 4.39 (t, ³J = 7.7 Hz, 1H, CHPh₂), 4.94 (d, ²J = 15.5 Hz, 1H, OCH₂), 4.97 (d, ²J = 15.5 Hz, 1H, OCH₂), 6.73 (d, ³J = 8.2 Hz, 1H, PhH), 6.91 (dd, ³J = 8.2 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, PhH), 7.10 - 7.36 (m, 11H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5 (2 x CHCH₃), 20.6 (2 x CHCH₃), 20.7 (PhCH₃), 37.0 (CHCH₂), 41.5 (PhCH), 44.1 (NCH₂), 48.8 (2 x NCH), 70.1 (OCH₂), 111.7 (CH_{arom}), 125.6 (CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 127.3 (2 x CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 128.4 (CH_{arom}), 129.8 (CQ_{arom}), 133.6 (CQ_{arom}), 137.5 (CQ_{arom}), 145.1 (CQ_{arom}), 153.9 (CQ_{arom}).

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 415 (M⁺, 23), 400 (25), 339 (4), 324 (6), 287 (1), 223 (3), 197 (3), 165 (1), 114 (100), 99 (4), 91 (18), 72 (11).

Elementaranalyse: (C₂₉H₃₇NO, M = 415.29)

25

ber.: C 83.8 H 9.0 N 3.4

- 34 -

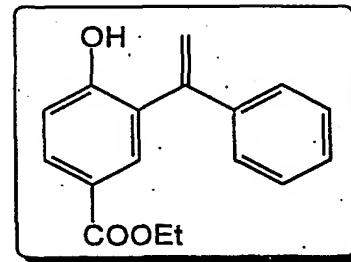
gef.: C 84.0 H 9.0 N 3.4

5

Beispiel 7: Herstellung von 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäureethylester

Ansatz:

- 10 4.98 g (30 mmol) p-Hydroxybenzoësäureethylester
- 3.06 g (30 mmol) Phenylacetylen
- 31.26 g (120 mmol) Zinntetrachlorid
- 22.24 g (120 mmol) Tributylamin
- 15 150 ml 1,2-Dichlorethan



Durchführung:

Unter einer Argonatmosphäre wird eine Lösung aus 4.98 g (30 mmol) p-Hydroxy-benzoësäureethylester, 3.06 g (30 mmol) Phenylacetylen, 31.26 g (120 mmol) Zinntetrachlorid und 22.24 (120 mmol) Tributylamin in 150 ml 1,2-Dichlorethan 1 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend gibt man zu dem Reaktionsgemisch 60 ml 4 M KOH und 30 ml Ethanol und erhitzt 1h unter Rückfluss. Nach Abkühlen wird die Lösung mit 4 M HCl angesäuert und zweimal mit je 150 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über MgSO_4 und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Der verbleibende Rückstand wird absorptiv filtriert (Kieselgel, MTBE) und das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel, Toluol/MTBE = 8/1 (v/v)). Man erhält 2.63 g (9.8 mmol, 33 %) 4-Hydroxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäure-ethylester.

- 35 -

Ausbeute: 2.63 g (9.8 mmol, 33 %) 4-Hydroxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäure-ethylester.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.36 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.33 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂), 5.44 (d, ²J = 0.9 Hz, 1H, =CH₂), 5.91 (d, ²J = 0.9 Hz, 1H, =CH₂), 6.97 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, PhH), 7.34 (m, 5H, PhH), 7.89 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, PhH), 7.96 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.3 (CH₃), 60.8 (OCH₂), 115.8 (CH_{arom}), 117.5 (=CH₂), 122.9 (C_{Qarom}), 126.9 (2 x CH_{arom}), 127.5 (C_{Qarom}), 128.8 (3 x CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}), 132.3 (CH_{arom}), 138.7 (C_{Qarom}), 144.3 (C_{olefin}), 157.1 (C_{Qarom}), 166.3 (CO-OEt).

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 268 (M⁺, 98), 267 (100), 253 (35), 239 (32), 225 (13), 223 (24), 194 (6), 165 (20), 152 (12), 115 (5), 111 (6), 104 (7).

Beispiel 8: Herstellung von 4-Benzylxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäureethylester

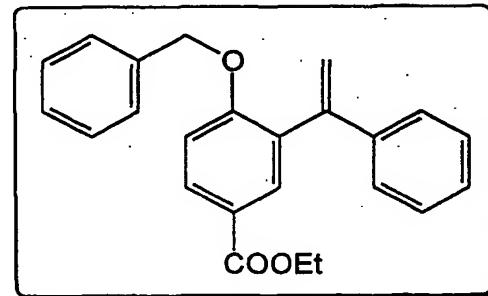
Ansatz:

0.990 g (3.7 mmol) 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäureethyl-ester

0.652 g (3.8 mmol) Benzylbromid

0.680 g (4.9 mmol) Kaliumcarbonat

7 ml abs. Aceton



Durchführung:

Zu einer Lösung aus 0.990 g (3.7 mmol) 4-Hydroxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäureethylester und 0.652 g (3.8 mmol) Ben-

- 36 -

zylbromid in 7 ml abs. Aceton werden 0.680 g (4.9 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 4 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen der Suspension wird diese filtriert und der Rückstand mit 50 ml Diethylether gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer erhält man 1.280 g (3.6 mmol, 97 %)
5 4-Benzylxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäureethylester als farbloses Öl.

10

Ausbeute: 1.280 g (3.6 mmol, 97 %) 4-Benzylxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäureethylester.

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.38 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 4.36 (q, ³J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.93 (s, 2H, OCH₂Ph), 5.36 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 5.70 (d, ²J = 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 6.80 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, PhH), 6.94 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, PhH), 7.18 (m, 3H, PhH), 7.29 (m, 5H, PhH), 8.03 (m, 2H, PhH).

20 ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.4 (CH₃), 60.7 (OCH₂CH₃), 69.9 (OCH₂Ph), 111.4 (CH_{arom}), 116.3 (=CH₂), 123.0 (Cq_{arom}), 126.4 (2 x CH_{arom}), 126.7 (2 x CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.2 (4 x CH_{arom}), 131.2 (CH_{arom}), 131.3 (Cq_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 136.0 (Cq_{arom}), 141.0 (Cq_{arom}), 146.8 (Cq_{olefin}), 159.6 (Cq_{arom}), 166.3 (COOEt).

25 MS (EI, 70 eV): m/z [%] = 358 (37, M⁺), 343 (9), 329 (6), 313 (10), 285 (13), 267 (95), 253 (11), 239 (6), 207 (3), 194 (12), 165 (14), 139 (2), 105 (3), 91 (100), 65 (10).

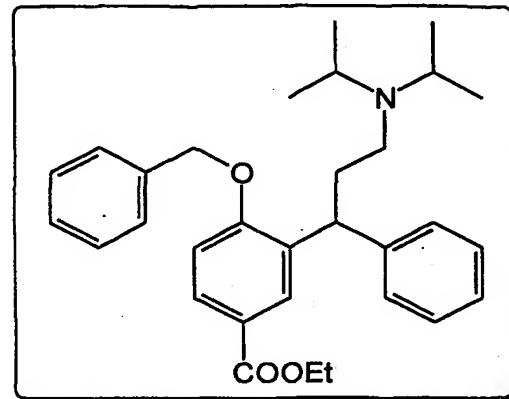
30

- 37 -

Beispiel 9: Herstellung von 4-Benzylxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoësäureethylester

5 **Ansatz:**

1.222 g (3.41 mmol) 4-Benzylxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäureethyl-ester
 10 0.390 g (3.85 mmol) Diisopropylamin
 8.8 mg (0.03 mmol) Rh(acac)(CO)₂
 68 µl (0.27 mmol) Tributylphosphin
 15 ml abs. Dioxan



15

Durchführung:

analog Beispiel 5 mit p(CO/H₂) = 90/10 bar, 130°C, 65 h.

Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether/MTBE/NEt₃ (Lösungsmittelgemisch mit steigender Polarität; PE/MTBE = 1/1 → PE/MTBE/NEt₃ = 5/5/1).

25

Ausbeute: 1.155 g (2.4 mmol, 72 %) 4-Benzylxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoësäureethylester.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.90 (*t, ³J = 6.3 Hz, 12H, 4 x CHCH₃), 1.37 (t, ³J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2.17 (m, 2H, CHCH₂), 2.33 (m, 2H, NCH₂), 2.95 (sept, ³J = 6.3 Hz, 2H, 2 x CHMe₂), 4.36 (m, 3H, CHPh₂, CH₂CH₃), 5.02 (d, ²J = 15.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.05 (d, ²J = 15.3 Hz, 1H, OCH₂Ph), 6.85 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, PhH), 7.16 (m, 1H, PhH), 7.20 – 7.25 (m, 6H, PhH), 7.32 (m, 3H, PhH), 7.87 (dd, ³J = 8.6 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, PhH), 8.09 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, PhH).

- 38 -

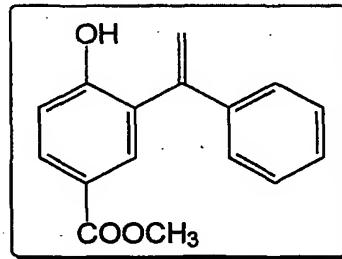
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 14.4 (CH₂CH₃) 20.5 (2 x CHCH₃), 20.6 (2 x CHCH₃), 36.6 (CHCH₂), 41.7 (PhCH), 43.9 (NCH₂), 48.6 (2 x NCH), 60.6 (CH₂CH₃), 70.0 (OCH₂Ph), 111.0 (CH_{arom}), 122.7 (Cq_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 127.4 (2 x CH_{arom}), 5 127.9 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 129.3 (CH_{arom}), 133.5 (Cq_{arom}), 136.3 (Cq_{arom}), 144.5 (Cq_{arom}), 159.7 (Cq_{arom}), 166.6 (COOEt).

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 473 (M⁺, 15), 458 (23), 428 (2), 360 10 (3), 345 (2), 267 (4), 165 (2), 114 (100), 91 (41), 72 (90).

15 Beispiel 10: Herstellung von 4-Hydroxy-3-(1-phenylvinyl)-benzoësäuremethylester

Ansatz:

20 4.56 g (30 mmol) p-
Hydroxybenzoësäuremethylester
6.13 g (60 mmol) Phenylacetylen
31.26 g (120 mmol) Zinntetrachlorid
22.24 g (120 mmol) Tributylamin
150 ml 1,2-Dichlorethan



25 Durchführung: analog Beispiel 7

Ausbeute: 2.67 g (10.5 mmol, 35 %) 4-Hydroxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäure-methylester.

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.84 (s, 3H, CH₃), 5.42 (d, ²J = 1.0 Hz, 1H, =CH₂), 5.88 (d, ²J = 1.0 Hz, 1H, =CH₂), 6.97 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, PhH), 7.32 (m, 5H, PhH), 7.88 (d, ⁴J =

- 39 -

2.3 Hz, 1H, PhH), 7.94 (dd, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.3$ Hz, 1H, PhH).

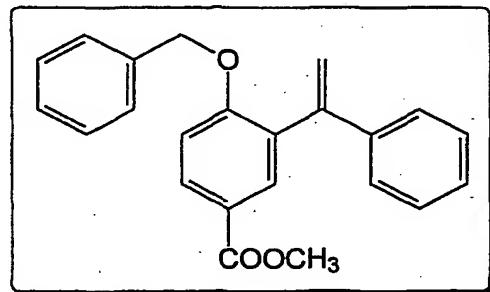
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 51.9 (CH_3), 115.8 (CH_{arom}), 117.4 (=CH₂), 122.4 (Cq_{arom}), 126.8 (2 x CH_{arom}), 127.6 (Cq_{arom}), 128.7 (CH_{arom}), 128.7 (2 x CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}), 132.4 (CH_{arom}), 138.8 (Cq_{arom}), 144.3 (Cq_{olefin}), 157.3 (Cq_{arom}), 166.8 (COOMe).

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 254 (M^+ , 5), 253 (7), 239 (3), 223 (1), 165 (1), 152 (1), 131 (1), 120 (22), 105 (44), 91 (100), 77 (37), 65 (13), 59 (16), 51 (20), 45 (17).

15 Beispiel 11: Herstellung von 4-Benzylxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäuremethylester

Ansatz:

20 1.50 g (5.9 mmol) 4-Hydroxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäuremethylester
 1.04 g (6.1 mmol) Benzylbromid
 25 1.24 g (8.9 mmol) Kaliumcarbonat
 10 ml abs. Aceton



Durchführung:

30 Zu einer Lösung aus 1.50 g (5.9 mmol) 4-Hydroxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäuremethylester und 1.04 g (6.1 mmol) Benzylbromid in 10 ml abs. Aceton werden 1.24 g (8.9 mmol) Kaliumcarbonat gegeben. Das Reaktionsgemisch erhitzt man anschließend 4 h unter Rückfluss. Nach Abkühlen der Suspension

- 40 -

wird diese filtriert und der Rückstand mit 50 ml Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wird entfernt und das erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrol-ether/MTBE = 5/1 (v/v)) gereinigt. Man erhält 1.62 g (4.7 mmol, 80 %) 4-Benzylxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäuremethylester.

Ausbeute: 1.62 g (4.7 mmol, 80 %) 4-Benzylxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoësäure-methylester.

10

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 3.89 (s, 3H, CH₃), 4.93 (s, 2H, OCH₂), 5.36 (d, ²J = 1.1 Hz, 1H, =CH₂), 5.70 (d, ²J = 1.1 Hz, 1H, =CH₂), 6.80 (dd, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 2H, PhH), 6.95 (d, ³J = 9.0 Hz, 1H, PhH), 7.18 (m, 3H, PhH), 7.29 (m, 5H, PhH), 8.04 (m, 2H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 51.9 (CH₃), 69.9 (OCH₂), 111.5 (CH_{arom}), 116.3 (=CH₂), 122.7 (Cq_{arom}), 126.4 (2 x CH_{arom}), 126.7 (2 x CH_{arom}), 127.4 (CH_{arom}), 127.6 (CH_{arom}), 128.2 (4 x CH_{arom}), 131.3 (CH_{arom}, Cq_{arom}), 132.8 (CH_{arom}), 136.0 (Cq_{arom}), 141.0 (Cq_{arom}), 146.7 (Cq_{olefin}), 159.7 (Cq_{arom}), 166.8 (COOMe).

Schmelzpunkt: 77-78 °C

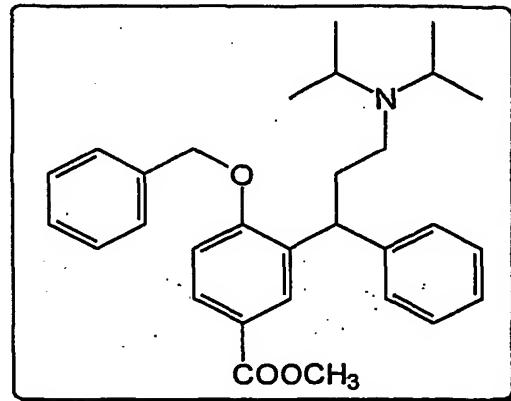
25

- 41 -

Beispiel 12: Herstellung von 4-Benzylxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoë-säuremethylester

5 Ansatz:

1.50 g (4.3 mmol) 4-Benzylxy-3-(1-phenyl-vinyl)-benzoë-säuremethylester
 10 0.45 g (4.9 mmol) Diisopropylamin
 11.2 mg (0.04 mmol) Rh(acac)(CO)₂
 86 µl (0.34 mmol) Tributylphosphin
 15 ml abs. Dioxan



15 Durchführung:

analog Beispiel 5 mit p (CO/H₂) = 90/10 bar, 130°C, 65 h
 Die Reinigung des Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel, Petrolether/MTBE/NEt₃ (Lösungsmittelgemisch mit steigender Polarität; PE/MTBE = 1/1 → PE/MTBE/NEt₃ = 5/5/1).

Ausbeute: 1.262 g (2.75 mmol, 63 %) 4-Benzylxy-3-(3-diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-benzoë-säuremethylester.

25

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.89 (d, ³J = 6.5 Hz, 6H, 2 x CHCH₃), 0.90 (d, ³J = 6.5 Hz, 6H, 2 x CHCH₃), 2.17 (m, 2H, CHCH₂), 2.33 (m, 2H, NCH₂), 2.95 (sept, ³J = 6.5 Hz, 2H, 2 x CHMe₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (t, ³J = 7.6 Hz, 1H, CHPh₂), 5.02 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 5.05 (d, ²J = 15.6 Hz, 1H, OCH₂Ph), 6.85 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, PhH), 7.14 (m, 1H, PhH), 7.20 - 7.25 (m, 6H, PhH), 7.32 (m, 3H, PhH), 7.86 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, PhH), 8.09 (d, ⁴J = 2.1 Hz, 1H, PhH).

- 42 -

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5 (2 x CHCH₃), 20.6 (2 x CHCH₃), 36.6 (CHCH₂), 41.6 (PhCH), 43.8 (NCH₂), 48.6 (2 x NCH), 51.8 (OCH₃), 70.0 (OCH₂Ph), 111.0 (CH_{arom}), 122.3 (Cq_{arom}), 125.8 (CH_{arom}), 127.4 (2 x CH_{arom}), 127.9 (CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.3 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 129.1 (CH_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 133.6 (Cq_{arom}), 136.3 (Cq_{arom}), 144.4 (Cq_{arom}), 159.8 (Cq_{arom}), 167.0 (COOMe).

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 459 (M⁺, 32), 444 (49), 428 (3), 416 (1), 267 (2), 241(2), 209 (2), 165 (2), 114 (100), 91 (28), 10 72 (18), 57 (7).

Schmelzpunkt: 84 °C

Elementaranalyse: (C₃₀H₃₇NO₃, M = 459.28)

15	ber.: C 78.4	H 8.1	N 3.0
	gef.: C 78.4	H 7.8	N 2.9

20

Beispiel 13: Hydroformylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol

25 Ansatz: 0.421 g (2.0 mmol) 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol
5.0 mg (0.01 mmol) [RhCl(cod)]₂
10 ml abs. Dioxan

30 Durchführung:

0.421 g (2.0 mmol) 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol, 5.0 mg (0.01 mmol) [RhCl(cod)]₂ und 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter 3 Tage bei 120 °C und einem Druck von 50 bar Synthesegas (CO:H₂ = 3:2) gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Alu-

- 43 -

miniumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: Diethylether). Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/MTBE (Volumenverhältnis = 5 3/1) als Elutionsmittel. Man erhält 310 mg (1.3 mmol, 64 %) 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol als Gemisch zweier Diastereomere im Verhältnis 4:1.

Ausbeute: 310 mg (1.3 mmol, 64 %) 6-Methyl-4-phenyl-chroman-10 2-ol.

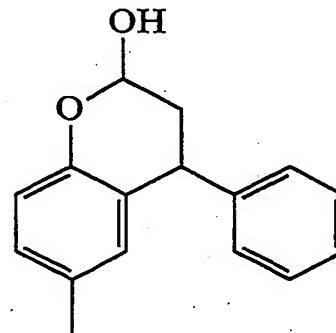
Spektroskopische Daten: 6-Methyl-4-phenyl-chroman-2-ol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.06

(m, 4 H, CH₃ + CHH), 2.17 (ddd, ³J = 15 13.6 Hz, ³J = 5.8 Hz, ²J = 3.8 Hz, 1 H, CHH), 4.21 (dd, ³J = 10.8 Hz, ³J = 5.8 Hz, 1 H, CHArAr'), 5.41/5.54 (m, 1 H, CHOH), 6.50 (s, 1 H, PhH), 6.70 (m, 1 H, PhH), 6.85 (m, 1 H, PhH), 7.10-7.26 (m, 5 H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.5

(CH₃), 36.3 (CH₂), 36.9 (CHArAr'), 91.2/90.7 (CHOH), 116.5/116.6 (CH_{arom}), 124.8/124.7 (Cq_{arom}), 126.6/126.8 (CH_{arom}), 25 128.5/128.7 (2 x CH_{arom}), 128.5/128.4 (CH_{arom}), 128.8/128.4 (2 x CH_{arom}), 129.8/129.5 (CH_{arom}), 130.1/130.2 (Cq_{arom}), 144.4/144.0 (Cq_{arom}), 149.6/151.1 (Cq_{arom}).



Das erhaltene Lactol lässt sich nach an sich bekannten Verfahren zu den gewünschten Diarylpropylaminen durch reduktive Aminierung umsetzen.

- 44 -

Beispiel 14: Hydroaminomethylierung von 1-Benzylxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol mit chiralen Liganden

Ansatz: 0.250 g (0.83 mmol) 1-Benzylxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol
5 0.095 g (0.94 mmol) Diisopropylamin
4.3 mg (0.02 mmol) Rh(acac)(CO)₂
s. Tabelle 4 Ligand
10 ml abs. Dioxan

10

Durchführung:

0.250 g (0.83 mmol) 1-Benzylxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol, 0.095 g (0.94 mmol) Diisopropylamin, 4.3 mg (0.02 mmol) Rh(acac)(CO)₂, eine definierte Menge Ligand (s. Tabelle 4) und 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter unter den in Tabelle 4 angegebenen Bedingungen gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: MTBE). Nach Entfernen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an Aluminiumoxid (Aktivität II-III, neutral) mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 5/1) als Elutionsmittel.

- 45 -

Tabelle 4: Hydroaminomethylierung mit 1-Benzylxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol unter Verwendung chiraler Diphosphinliganden

Nr.	Ligand	L/Rh	CO/H ₂	T	t	Pro-	[α] _D ²	ee**
							[bar]	[%]
							[ba]	[d]
0								
3	(R)-BINAP	4/1	90/1	130	3	57	+	< 2
			0				0.54	
4	(R)-BINAP	4/1	90/1	130	1	58	+	< 2
			0				0.53	
5	(R)-BINAP	2/1	70/3	115	3	60	+	< 2
			0				0.26	
6	(R)-BINAP	2/1	60/2	105	3	45	+	< 2
			0				0.28	

5 *: GC-Anteile

**: hydriertes Edukt jeweils nur untergeordnet zu detektieren (< 5 %)

10

Beispiel 15: Herstellung von 4-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospho-cyclohepta[2,1-a-3,4-a']dinaphtalin

Durchführung:

Zu einer Lösung aus 0.50 g (2.4 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol und 1.05 g (3.0 mmol) (*S*)-(1,1-

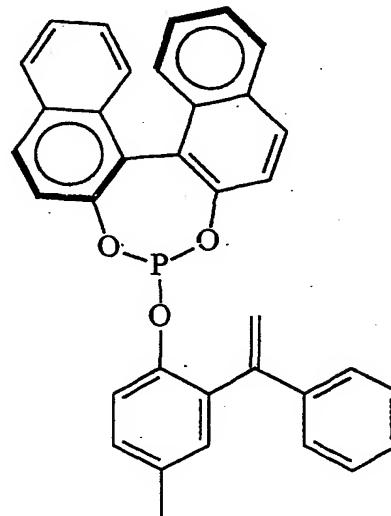
5 Binaphthalen-2,2'-dioxy)chloro-phosphin in 45 ml Diethylether werden bei 0 °C 0.33 g (3.3 mmol) Triethylamin in 10 ml Diethylether zugegeben. Die so erhaltene Suspension röhrt man 18 h bei RT und quencht anschliessend mit 50 ml Brine. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man über MgSO₄ und entfernt das Lösungsmittel anschliessend am Rotationsverdampfer. Die Reini-
10 gung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat (Verhältnis 2/1) als Elutionsmittel. Man erhält 0.73 g (1.4 mmol, 59 %) 4-[4-Methyl-2-(1-phenyl-
15 vinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-a-3,4-a']dinaphthalin als weissen Feststoff.

Ausbeute: 0.73 g (1.4 mmol, 59 %) 4-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-cyclohepta[2,1-a-3,4-a']dinaphthalin.

Spektroskopische Daten: 4-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxy]-3,5-dioxa-4-phospha-

25 cyclohepta[2,1-a-3,4-a']dinaphthalen

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] =
2.33 (s, 3 H, CH₃), 5.35 (d, ²J = 1.0 Hz, 1 H, =CH₂), 5.79 (d, ²J = 1.0 Hz, 1 H, =CH₂), 7.02 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, PhH), 7.13 (m, 3 H, PhH), 7.20 (m, 2 H, PhH), 7.28-7.38 (m, 10 H, PhH), 7.75 (d, ³J = 8.8 Hz, 1 H, PhH), 7.87 (m, 3 H, PhH).



- 47 -

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.7 (CH₃), 116.9 (=CH₂), 121.1 (2 x CH_{arom}), 121.8 (CH_{arom}), 124.8 (CH_{arom}), 126.1 (2 x CH_{arom}), 126.8 (2 x CH_{arom}), 126.9 (2 x CH_{arom}), 127.7 (CH_{arom}), 128.2 (2 x CH_{arom}), 128.4 (2 x CH_{arom}), 129.6 (2 x CH_{arom}), 130.2 (CH_{arom}), 131.3 (2 x Cq_{arom}), 132.2 (2 x CH_{arom}), 132.6 (2 x Cq_{arom}), 134.1 (Cq_{arom}), 134.2 (Cq_{arom}), 140.5 (Cq_{arom}), 146.1 (2 x Cq_{arom}), 146.7 (Cq_{arom}, ²J_{P-C} = 7.8 Hz), 147.0 (Cqolefin), 147.7 (2 x Cq_{arom}, ²J_{P-C} = 4.9 Hz).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 158.6

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 524 (M⁺, 100), 447 (13), 315 (13), 268 (59), 239 (42), 209 (7), 105 (5), 77 (2).

Schmelzpunkt: 95 °C

15

Beispiel 16: Herstellung von 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxy-methyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

20

Ansatz: 2.09 g (9.9 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol
 2.00 g (9.9 mmol) N-Boc-(S)-prolinol
 1.90 g (10.9 mmol) Diethylazodicarboxylat
 25 2.86 g (10.9 mmol) Triphenylphosphin
 50 ml abs. THF

Durchführung:

Zu einer Lösung aus 2.09 g (9.9 mmol) 1-Hydroxy-4-methyl-2-(1-phenylvinyl)-benzol, 2.00 g (9.9 mmol) N-Boc-(S)-prolinol und 2.86 g (10.9 mmol) Triphenylphosphin in 50 ml THF werden 1.90 g (10.9 mmol) Diethylazodicarboxylat getropft. Das Reaktionsgemisch wird 20 h unter Rückfluss erhitzt. Anschliessend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer, nimmt den Rückstand in Dichlormethan auf und filtriert die Lösung.

durch Aluminiumoxid (basisch, Aktivität II - III). Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das so erhaltene Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel mit Toluol/MTBE (Volumenverhältnis = 20/1) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 3.13 g (7.9 mmol, 80 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester.

Ausbeute: 3.13 g (7.9 mmol, 80 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

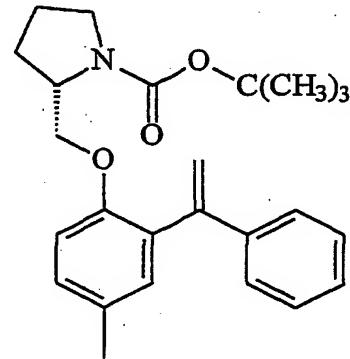
10

Spektroskopische Daten: 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester
(1.5/1 Diastereomerengemisch)

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1.26

(m, 1.4 H NCH₂NCH₂), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.54 (m, 2.6 H, NCH₂CH₂, NCHCH₂), 2.30 und 2.31 (2 x s, 3 H, CH₃), 3.02 - 3.25 (m, 2 H, NCH₂), 3.54 (*t, $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 0.6 H, OCH₂), 3.70 - 3.94 (m, 2.4 H, OCH₂, NCH), 5.27 (d, $^2\text{J} = 4.3$ Hz, 1H, =CH₂), 5.66 (s, 1 H, =CH₂), 6.87 (m, 1 H, PhH), 6.96 - 7.29 (m, 7 H, PhH).

20 25 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 20.4 (CH₃), 22.6 und 23.7 (CH₂), 27.3 und 28.0 (CH₂), 28.5 (3 x C(CH₃)₃), 46.4 und 46.8 (NCH₂), 55.7 und 55.9 (NCH), 68.0 und 68.3 (OCH₂), 79.0 und 79.4 (CMe₃), 111.9 (CH_{arom}), 114.9 und 115.2 (=CH₂), 125.7 und 126.0 (CH_{arom}), 126.3 (2 x CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.2 und 128.9 (CH_{arom}), 130.0 und 130.7 (Cq_{arom}), 131.8 und 132.0 (CH_{arom}), 137.7 (Cq_{arom}), 141.4 (Cq_{arom}), 147.5 (Cq_{olefin}), 154.0 (Cq_{arom}), 154.4 und 154.5 (NCOO^tBu).



- 49 -

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 393 (M^+ , 15), 337 (4), 320 (5), 293 (33), 278 (2), 226 (4), 209 (44), 195 (16), 165 (19), 128 (42), 114 (62), 70 (87), 57 (100).

5 spezifische Drehung:

$[\alpha]_D^{20} = - 45.5^\circ$ (c = 0.89, Diethylether)

Elementaranalyse: (C₂₅H₃₁NO₃; M = 393.23)

ber.:	C 76.3	H 7.9	N 3.6
gef.:	C 76.0	H 8.0	N 3.5

10

15 Beispiel 17: Herstellung von 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin

Ansatz: 1.76 g (4.5 mmol) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-

phenoxyethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester

20

5.4 ml Trifluoressigsäure

22 ml abs. CH₂Cl₂

Durchführung:

25 Zu einer Lösung aus 1.76 g (4.5 mmol) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin-1-carbonsäure-tert-butylester in 22 ml abs. CH₂Cl₂ werden bei 0 °C 5.4 ml Trifluoressigsäure gegeben und man röhrt die Reaktionslösung 1 h bei derselben Temperatur. Anschließend engt man das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer ein und nimmt den Rückstand in 20 ml Dichlormethan auf. Die Lösung wird mit 20 ml konzentrierter Ammoniaklösung versetzt und man trennt die organische Phase ab. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen

30

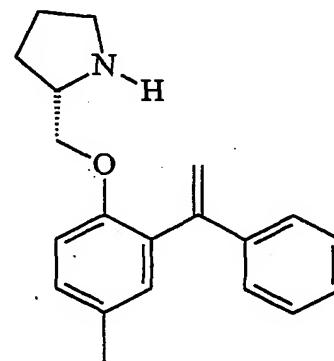
- 50 -

Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel entfernt man am Rotationsverdampfer und das so erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatographisch an Kieselgel mit MTBE/Cyclohexan/Ethanol/Diisopropylamin (Volumenverhältnis = 5 3/1/1 + Vol.-%) als Elutionsmittel gereinigt. Man erhält 1.31 g (4.5 mmol, 100 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin.

Ausbeute: 1.31 g (4.5 mmol, 100 %) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin.

Spektroskopische Daten: 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 1.18
 15 (m, 1 H NCH₂NCH₂), 1.56 (m, 3 H, NCH₂CH₂, NCHCH₂), 1.85 (s (b), 1 H, NH), 2.33 (s, 3 H, CH₃), 2.57 (m, 1 H, NCH₂), 2.65 (m, 1 H, NCH₂), 3.00 (m, 1 H, NCH), 3.64 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 6.3 Hz, 1 H, OCH₂), 3.77 (dd, ²J = 8.9 Hz, ³J = 4.0 Hz, 1 H, OCH₂), 5.30 (d, ²J = 1.0 Hz, 1 H, =CH₂), 5.60 (d, ²J = 1.0 Hz, 1 H, =CH₂), 6.73 (d, ³J = 8.3 Hz, 1 H, PhH), 7.08 - 7.14 (m, 2 H, PhH), 7.24 - 7.30 (m, 5 H, PhH).
 20
 25 ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ [ppm] = 20.4 (CH₃), 24.8 (CH₂), 26.9 (CH₂), 46.2 (NCH₂), 57.4 (NCH), 69.7 (OCH₂), 111.4 (CH_{arom}), 115.4 (=CH₂), 126.2 (2 x CH_{arom}), 127.2 (CH_{arom}), 128.1 (2 x CH_{arom}), 129.4 (CH_{arom}), 129.8 (Cq_{arom}), 130.6 (Cq_{arom}), 131.9 (CH_{arom}), 141.8 (Cq_{arom}), 147.9 (Cq_{olefin}), 153.8 (Cq_{arom}).
 30 MS (EI, 70EV): m/z [%] = 293 (M⁺, 15); 211 (4), 209 (4), 195 (1), 178 (3), 165 (6), 152 (2), 70 (100).



spezifische Drehung:

$[\alpha]_D^{20} = + 15.3^\circ$ (c = 1.00, Diethylether)

Elementaranalyse:(C₂₀H₂₃NO, M = 239.2)

ber.:	C 81.9	H 7.9	N 4.8
gef.:	C 81.3	H 7.9	N 4.5

5.

Beispiel 18: Herstellung von Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin

Ansatz: 1.31 g (4.5 mmol) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin
 1.00 g (4.6 mmol) P-Chlordiphenylphosphin
 15 1.13 g (11.2 mmol) Triethylamin
 15 ml abs. Toluol

Durchführung:

Zu einer Lösung aus 1.31 g (4.5 mmol) 2-[4-Methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin und 1.13 g (11.2 mmol) Triethylamin in 12 ml abs. Toluol werden bei 0 °C innerhalb 30 min 1.00 g (4.6 mmol) P-Chlordiphenylphosphin in 3 ml abs. Toluol getropft. Die Reaktionslösung lässt man 20 h bei RT röhren. Anschliessend wird von entstandenem Triethylammoniumchlorid abfiltriert, der Rückstand mit 20 ml Toluol nachgewaschen und die Filtrate am Rotationsverdampfer eingengeht. Die Reinigung des erhaltenen Rohproduktes erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel mit MTBE/Cyclohexan/Diisopropylamin (Volumenverhältnis = 5/1 + 10 Vol-%) als Elutiosmittel. Man erhält 1.31 g (2.7 mmol, 61 %) Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin.

- 52 -

Ausbeute: 1.31 g (2.7 mmol, 61 %) Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin.

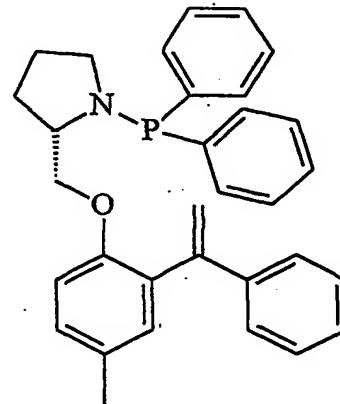
Spektroskopische Daten: Diphenylphosphanyl-[4-methyl-2-(1-phenyl-vinyl)-phenoxyethyl]-pyrrolidin

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1.26 (m, 1 H NCH₂NCH₂), 1.44 (m, 3 H, NCH₂CH₂, NCHCH₂), 2.31 (s, 3 H, CH₃), 2.53 (m, 1 H, NCH₂), 2.80 (m, 1 H, NCH₂), 3.48 (m, 1 H, NCH), 3.62 (m, 1 H, OCH₂), 3.92 (m, 1 H, OCH₂), 5.29 (d, ²J = 1.5 Hz, 1H, =CH₂), 5.64 (d, ²J = 1.5 Hz, 1 H, =CH₂), 6.78 (d, ³J = 8.5 Hz, 1 H, PhH), 7.07 (m, 2 H, PhH), 7.19 - 7.34 (m, 15 H, PhH).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.4 (CH₃), 25.1 (NCH₂CH₂), 28.9 (NCHCH₂, ³J_{C-P} = 5.8 Hz), 47.0 (NCH₂, ²J_{C-P} = 8.7 Hz), 61.4 (NCH, ²J_{C-P} = 29.2 Hz), 70.8 (OCH₂, ³J_{C-P} = 5.8 Hz), 112.0 (CH_{arom}), 115.1 (=CH₂), 126.4 (3 x CH_{arom}), 127.1 (CH_{arom}), 127.8 (CH_{arom}), 127.9 (3 x CH_{arom}), 128.0 (2 x CH_{arom}), 128.9 (2 x CH_{arom}), 129.6 (Cq_{arom}), 130.8 (Cq_{arom}), 131.2 (2 x CH_{arom}), 131.9 (CH_{arom}), 132.7 (2 x CH_{arom}), 138.5 (P-Cq_{arom}, ¹J_{P-C} = 16.5 Hz), 139.5 (P-Cq_{arom}, ¹J = 6.8 Hz), 141.6 (Cq_{arom}), 147.7 (Cq_{olefin}), 154.1 (Cq_{arom}).

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 46.2.

MS (EI, 70EV): m/z [%] = 477 (M⁺, 15), 395 (37), 379 (15), 317 (1), 292 (6), 280 (5), 267 (11), 254 (54), 185 (100), 152 (10), 91 (9).



Beispiel 19: Hydroaminomethylierung von 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol

Ansatz:

5	0.210 g (1.0 mmol)	4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol
	0.10 ml (1.15 mmol)	Morpholin
	6.0 mg (12 µmol)	[RhCl(cod)] ₂
	10 ml	abs. Dioxan

10 Durchführung:

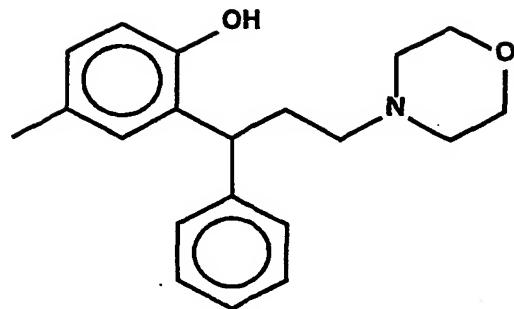
0.421 g (2.0 mmol) 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol, 0.10 ml (1.15 mmol) Morpholin, 6.0 mg (12 µmol) [RhCl(cod)]₂ und 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter 3 Tage bei 120 °C und einem Druck von 90 bar Synthesegas (CO:H₂ = 7:2) 15 gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert (Elutionsmittel: Diethylether, anschließend Ethanol). Nach Entfernen der Lösemittels erfolgt die Reinigung des Rohproduktes säulenchromatographisch an 20 Kieselgel mit Cyclohexan/MTBE (Volumenverhältnis = 1/1) als Elutionsmittel. Man erhält 255 mg (0.82 mmol, 82 %) 4-Methyl-2-(3-morpholin-4-yl-1-phenyl-propyl)-phenol.

25 Ausbeute: 255 mg (0.82 mmol, 82 %) 4-Methyl-2-(3-morpholin-4-yl-1-phenyl-propyl)-phenol.

Spektroskopische Daten: 4-Methyl-2-(3-morpholin-4-yl-1-phenyl-propyl)-phenol.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 2.09 (s, 3 H, CH₃), 2.31-2.49 (6 H, CH₂ + 2x NCH₂), 2.65 (brs, 2 H, NCH₂), 3.78-3.89 (4 H, 2x OCH₂), 4.44 (dd, ³J = 12.8, 3.7 Hz, CHArAr'), 6.48 (s, 1 H, OH), 6.85 (m, 2 H, Ar-H), 7.19-3.33 (6 H, Ar-H).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 20.6 (CH₃), 30.4 (CH₂), 38.1 (CHArAr'), 54.5 (2x NCH₂), 58.3 (NCH₂), 66.3 (2x OCH₂), 10 117.4 (CH_{arom}), 126.2 (CH_{arom}), 128.0 (2x CH_{arom}), 128.3 (2x CH_{arom}), 129.2 (2x CH_{arom}), 129.5 (Cq_{arom}), 130.7 (Cq_{arom}), 144.5 (Cq_{arom}), 153.4 (Cq_{arom}).



Synthese von rac-Tolterodin

15

Ansatz:

0.210 g (1.0 mmol)	4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol
0.17 ml (1.2 mmol)	Diisopropylamin
6.0 mg (12 μmol)	[RhCl(cod)] ₂
20 10 ml	abs. Dioxan

Durchführung:

0.210 g (1.0 mmol) 4-Methyl-2-(1-phenylvinyl)-phenol, 0.17 ml (1.2 mmol) Diisopropylamin, 6.0 mg (12 μmol) [RhCl(cod)]₂ und 25 10 ml abs. Dioxan werden in einem Druckbehälter 3 Tage bei 120 °C und einem Druck von 90 bar Synthesegas (CO:H₂ = 7:2) gerührt. Nach Abkühlen und Entspannen des Druckbehälters wird die Reaktionslösung über Aluminiumoxid (Aktivität II - III, basisch) absorptiv filtriert. (Elutionsmittel: Diethylether, anschließend Ethanol). Die Lösemittel werden abdestilliert. Man erhält 295 mg eines Rohprodukts, das lt. NMR zu 71 % 2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-methyl-phenol und zu 30 29 % 6-Methyl-4-phenyl-chroman-2-ol enthält.

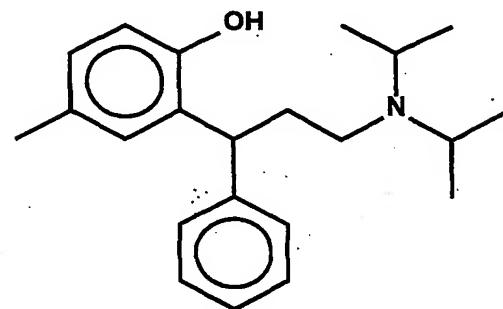
- 55 -

Ausbeute: 228 mg (0.70 mmol, 70 %) 2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-methyl-phenol

Spektroskopische Daten:

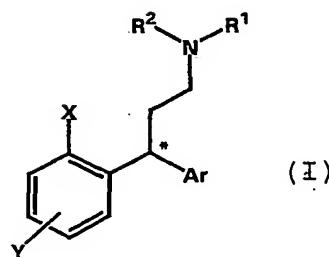
5 2-(3-Diisopropylamino-1-phenyl-propyl)-4-methyl-phenol

Die spektroskopischen Daten entsprechen denen der Literatur P.G. Andersson, H. E. Schenk, K. Österlund
10 *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8067.



Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 3,3-Diarylpropylaminen der
 5 allgemeinen Formel (I)



worin

10 Ar für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest
 steht,

X für H, OH oder OR³ steht,

15 Y für Cl, Br, I, CN, CHO, CH₂OR, COOH, COOR, worin R für
 C₁-C₁₀-Alkyl oder einen substituierten oder unsubstituierten
 Arylrest steht, oder C₁-C₁₀-Alkyl steht,

20 R¹, R² für C₁-C₁₀-Alkyl oder C₃-C₈-Cycloalkyl steht, wobei R¹
 und R² unter Bildung einer cyclischen Struktur verknüpft sein
 können,

und wobei R³ für einen Rest steht, der von einer der folgenden Verbindungen abgeleitet ist:

25 (i) den Aminosäuren D-Prolin, L-Prolin, D-Alanin, L-
 Alanin, D-Asparagin, L-Asparagin, D-Asparaginsäure,
 L-Asparaginsäure, D-Glutamin, L-Glutamin, D-Glutamin-

- 57 -

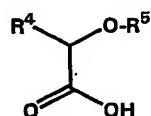
säure, L-Glutaminsäure, D-Phenylalanin, L-Phenylalanin, D-Histidin, L-Histidin, D-Leucin, L-Leucin, D-Serin, L-Serin, L-Threonin, D-Threonin, D-Tryptophan, L-Tryptophan, D-Tyrosin, L-Tyrosin, D-Valin, L-Valin, D-Cystein, L-Cystein, D-Methionin, L-Methionin, D-Isoleucin, L-Isoleucin, oder den Alkoholen, die sich aus diesen Aminosäuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleneinheit ergeben,

10

(ii) den Aminosäuren N-Diphenylphosphanyl-D-alanin, N-Diphenylphosphanyl-L-alanin, N-Diphenylphosphanyl-D-prolin, N-Diphenylphosphanyl-L-prolin, N-Diphenylphosphanyl-D-phenylalanin, N-Diphenylphosphanyl-L-phenylalanin, sowie den Alkoholen, die sich aus diesen Aminosäuren durch Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyleneinheit ergeben,

15

(iii) α -Hydroxycarbonsäurederivate der allgemeinen Formel

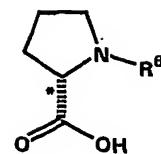
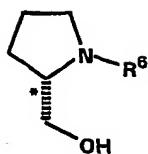


20

jeweils in Form beider optischen Antipoden, worin R⁴ für eine lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder Cycloalkylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und R⁵ für C₁-C₁₀-Alkyl, Cycloalkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Benzoyl, Diphenylphosphanyl, Dicyclohexylphosphanyl oder Diarylphosphanyl steht,

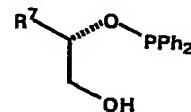
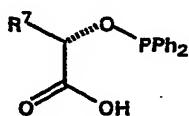
25

(iv) den Verbindungen der allgemeinen Formeln



worin R⁶ für einen Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus PPh₂, P(C₆H₁₁)₂, P(Aryl)₂, Alkyl, Acyl, Alkoxy carbonyl, Benzoyl, Aryl carbonyl, Diarylphosphanyl und Dicyclohexylphosphanyl steht, und deren Stereoisomere,

(v) den Verbindungen der allgemeinen Formeln



worin R⁷ für eine lineare oder verzweigte C₁-C₁₀-Alkylgruppe oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest steht, und Stereoisomere davon,

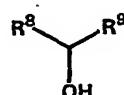
(vi) den Säuren

- (R)-Acetoxyphenylessigsäure,
- (R)- und (S)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure,
- (R)-(-) - und (S)-(+) - Hexahydro-acetoxymandelsäure,
- (2R,3S)-2,3-O-Isopropyliden-2,3-dihydroxybuttersäure und deren Stereoisomere,
- (+)- und (-)-Menthoxycarbonylsäure,
- (R)- und (S)-3-Phenyl-2-acyloxypropionsäure,
- (R)- und (S)-Acetoxymandelsäure,
- (R)- und (S)- α -Methoxy- α -trifluormethylphenylessigsäure,
- (S)-(+)-alpha-Methoxyphenylessigsäure,

(R)- und (S)-5-Oxo-tetrahydrofuran-2-carbonsäure,
sowie den Alkoholen, die sich aus diesen Säuren durch
Reduktion der Carbonsäurefunktion zur Hydroxymethyl-
eneinheit ergeben,

5

(vii) Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R⁸ für einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest und R⁹ für Wasserstoff oder für einen
linearen oder verzweigten C₁-C₁₀-Alkylrest steht,
10

(viii) α-Naphthol, β-Naphthol oder (R)- oder (S)-1-(9-Anthryl)-2,2,2-trifluoroethanol,
15 (ix) 2-Methylamino-1-phenyl-propan-1-ol (Ephedrin) aller stereomerer Formen,

oder R³ für einen der folgenden Reste steht:

20 (x) Phosphitreste der allgemeinen Formel -P(OR¹⁰)(OR¹¹),
worin R¹⁰ und R¹¹ gleich oder verschieden sein können
und für einen gegebenenfalls polycyclischen oder
verbrückten Arylrest stehen,

25 (xi) C₁-C₁₀-Alkyl, verzweigt oder linear,

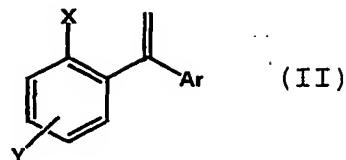
(xii) Acyl,

(xiii) Benzyl oder substituierte Benzylreste,

30

- 60 -

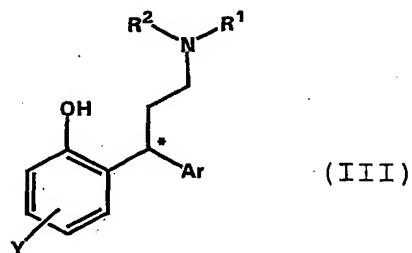
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



worin X, Y und Ar wie voranstehend definiert sind, mit Kohlenmonoxid (CO) und Wasserstoff (H_2) in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators miteinander umsetzt und die resultierenden Oxoverbindungen in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel $HN R^1 R^2$, worin R^1 und R^2 wie oben definiert sind, reagieren lässt.

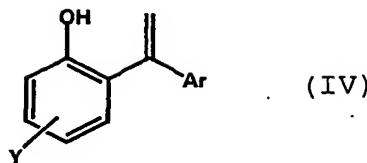
10

2. Verfahren zur Herstellung von 3,3-Diarylpropylaminen der allgemeinen Formel (III)

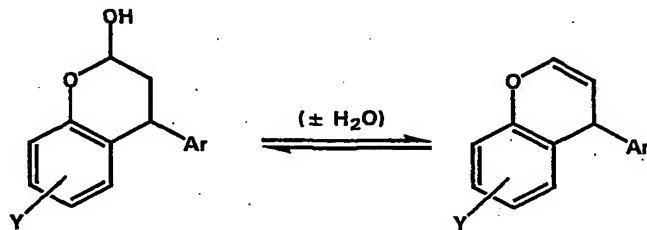


worin R^1 , R^2 , Y und Ar wie in Patentanspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

- 61 -



worin Y und Ar wie voranstehend definiert sind, mit Kohlenmonoxid (CO) und Wasserstoff (H₂) in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators zu einem Chromen/Lactol-System



5

worin Y und Ar wie voranstehend definiert sind, umsetzt, und das Umsetzungsprodukt in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel HNR¹R², worin R¹ und R² wie oben definiert sind, reagieren lässt.

10

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man es bei einer Temperatur von 50 bis 200°C, vorzugsweise 100 bis 140°C, durchführt.

15 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man es bei einem Druck von 40 bis 200 bar, vorzugsweise 80 bis 120 bar, durchführt.

20 5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Druckverhältnis CO/H₂ 10/90 bis 90/10, vorzugsweise 70/30 bis 90/10, beträgt.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion über einen Zeitraum von 2 Stunden bis 4 Tagen, vorzugsweise 1 bis 3 Tagen, durchführt.

5 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator Rhodium umfasst.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator *in situ* aus einem Katalysatorvorläufer und
10 einem Liganden gebildet wird.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysatorvorläufer $[Rh(cod)Cl]_2$ und/oder $Rh(acac)(CO)_2$ ist.

15 10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand aus der Gruppe bestehend aus

(2-(Diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen-2'-yl)-1,1'-
20 binaphthalen-2,2'-diyl-phosphit (BINAPHOS),
(2,2-Dimethyl-4,5-diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan
(DIOP),
(2,2-Dimethyl-4,5-bis(5H-dibenzophosphol-5-ylmethyl)-1,3-
dioxolan,
25 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan,
2,3-Bis(diphenylphosphino)butan,
1,2-Bis(diphenylphosphinomethyl)cyclobutan,
1,2-Bis(5H-dibenzophosphol-5-ylmethyl)cyclobutan,
1,2-Bis(diphenylphosphinomethyl)cyclohexan,
30 1,2-Bis(5H-dibenzophosphol-5-ylmethyl)cyclohexan,
(2S,4S)-N-tert.-Butoxycarbonyl-4-diphenylphosphino-2-
diphenylphosphinomethyl-pyrrolidin (BPPM),
1,2-Bis(diphenylphosphinoxy)cyclohexan,
Benzyl-methyl-phenylphosphin,
35 Cyclohexyl-o-anisyl-methylphosphin,

Neomenthyldiphenylphosphin,

Phenyl-o-anisyl-methylphosphin,

ortho-Diphenylphosphanylbenzoyl,

Tributylphosphin,

5 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) und Gemischten bzw. Stereoisomeren davon

ausgewählt wird.

10 11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand Tributylphosphin, (+)- oder (-)-(2,2-Dimethyl-4,5-diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolan, (R)- oder (S)-BINAP und/oder (R,S)-BINAPHOS und deren Stereoisomere ist.

15 12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand Tributylphosphin ist und das Molverhältnis von Tributylphosphin zu Rhodium 1:1 bis 25:1, vorzugsweise 4:1 bis 10:1, beträgt.

20 13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand (R)- oder (S)-BINAP ist und das Molverhältnis von BINAP zu Rhodium 1:1 bis 6:1, vorzugsweise 1:1 bis 2:1, beträgt.

25 14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Ligand (R,S)-BINAPHOS oder dessen Stereoisomere ist und das Molverhältnis von BINAPHOS zu Rhodium 1:1 bis 6:1, vorzugsweise 1:1 bis 2:1, beträgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C209/26 C07C213/02 C07D311/20 C07D311/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 44329 A (KATAOKA KENICHIRO ;YAMAGAMI SHINSUKE (JP); TANAKA HIROKO (JP); END) 27 November 1997 (1997-11-27) page 55, line 20 -page 56, line 10; examples 59,64 ----	1,3-14
X	WO 98 29402 A (UPJOHN CO ;CABAJ JOHN E (US); GAGE JAMES R (US)) 9 July 1998 (1998-07-09) page 8; claim 2 ----	2-14
A	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ;JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26 May 1994 (1994-05-26) page 3 -page 5 ----	1-14 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

4 December 2001

20/12/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Janus, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07803

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 58478 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ;MEESE CLAUS (DE); SPARF BENGT (SE)) 18 November 1999 (1999-11-18) cited in the application	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/07803

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9744329	A	27-11-1997	JP 9309877 A AU 731187 B2 AU 3135497 A EP 0914319 A1 WO 9744329 A1		02-12-1997 29-03-2001 09-12-1997 12-05-1999 27-11-1997
WO 9829402	A	09-07-1998	AU 717985 B2 AU 5956998 A AU 7404398 A CN 1238768 A CZ 9902272 A3 EP 0956273 A1 EP 0960109 A1 FI 991477 A JP 2001507691 T NO 993247 A PL 334375 A1 SK 81599 A3 WO 9825862 A1 WO 9829402 A1 US 5922914 A		06-04-2000 31-07-1998 03-07-1998 15-12-1999 17-11-1999 17-11-1999 01-12-1999 29-06-1999 12-06-2001 09-08-1999 28-02-2000 10-12-1999 18-06-1998 09-07-1998 13-07-1999
WO 9411337	A	26-05-1994	AT 164828 T AU 672458 B2 AU 5438094 A CA 2148827 A1 DE 69317898 D1 DE 69317898 T2 DK 667852 T3 EP 0667852 A1 ES 2117155 T3 FI 952179 A HK 1006349 A1 HU 72742 A2 JP 8503208 T NO 951775 A WO 9411337 A1 US 5559269 A US 5686464 A		15-04-1998 03-10-1996 08-06-1994 26-05-1994 14-05-1998 15-10-1998 11-01-1999 23-08-1995 01-08-1998 05-05-1995 19-02-1999 28-05-1996 09-04-1996 05-05-1995 26-05-1994 24-09-1996 11-11-1997
WO 9958478	A	18-11-1999	EP 0957073 A1 AU 4141299 A BR 9910406 A WO 9958478 A1 EP 1077912 A1 HU 0100779 A2 NO 20005669 A		17-11-1999 29-11-1999 09-01-2001 18-11-1999 28-02-2001 28-08-2001 11-01-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Ir internationales Aktenzeichen

HU/EP 01/07803

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07C209/26 C07C213/02 C07D311/20 C07D311/58.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 44329 A (KATAOKA KENICHIRO ;YAMAGAMI SHINSUKE (JP); TANAKA HIROKO (JP); END) 27. November 1997 (1997-11-27) Seite 55, Zeile 20 -Seite 56, Zeile 10; Beispiele 59,64 ---	1, 3-14
X	WO 98 29402 A (UPJOHN CO ;CABAJ JOHN E (US); GAGE JAMES R (US)) 9. Juli 1998 (1998-07-09) Seite 8; Anspruch 2 ---	2-14
A	WO 94 11337 A (KABI PHARMACIA AB ;JOHANSSON ROLF ARNE (SE); MOSES PINCHAS (SE); N) 26. Mai 1994 (1994-05-26) Seite 3 -Seite 5 ---	1-14 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ennehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Später Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts
4. Dezember 2001	20/12/2001
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Janus, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In	nationales Aktenzeichen
Fu., LP	01/07803

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 58478 A (SANOL ARZNEI SCHWARZ GMBH ;MEESE CLAUS (DE); SPARF BENGT (SE)) 18. November 1999 (1999-11-18) in der Anmeldung erwähnt	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In	nationales Aktenzeichen
F...	EP 01/07803

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9744329	A	27-11-1997	JP 9309877 A AU 731187 B2 AU 3135497 A EP 0914319 A1 WO 9744329 A1	02-12-1997 29-03-2001 09-12-1997 12-05-1999 27-11-1997
WO 9829402	A	09-07-1998	AU 717985 B2 AU 5956998 A AU 7404398 A CN 1238768 A CZ 9902272 A3 EP 0956273 A1 EP 0960109 A1 FI 991477 A JP 2001507691 T NO 993247 A PL 334375 A1 SK 81599 A3 WO 9825862 A1 WO 9829402 A1 US 5922914 A	06-04-2000 31-07-1998 03-07-1998 15-12-1999 17-11-1999 17-11-1999 01-12-1999 29-06-1999 12-06-2001 09-08-1999 28-02-2000 10-12-1999 18-06-1998 09-07-1998 13-07-1999
WO 9411337	A	26-05-1994	AT 164828 T AU 672458 B2 AU 5438094 A CA 2148827 A1 DE 69317898 D1 DE 69317898 T2 DK 667852 T3 EP 0667852 A1 ES 2117155 T3 FI 952179 A HK 1006349 A1 HU 72742 A2 JP 8503208 T NO 951775 A WO 9411337 A1 US 5559269 A US 5686464 A	15-04-1998 03-10-1996 08-06-1994 26-05-1994 14-05-1998 15-10-1998 11-01-1999 23-08-1995 01-08-1998 05-05-1995 19-02-1999 28-05-1996 09-04-1996 05-05-1995 26-05-1994 24-09-1996 11-11-1997
WO 9958478	A	18-11-1999	EP 0957073 A1 AU 4141299 A BR 9910406 A WO 9958478 A1 EP 1077912 A1 HU 0100779 A2 NO 20005669 A	17-11-1999 29-11-1999 09-01-2001 18-11-1999 28-02-2001 28-08-2001 11-01-2001

WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/ 210
<p>Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:</p> <p>1. Ansprüche: 1-14</p> <p>Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) oder (III) ausgehend von den Verbindungen der Formel (II) oder (IV).</p> <p>1.1. Ansprüche: 1, 3-14(teilweise)</p> <p>Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) ausgehend von den Verbindungen der Formel (II).</p> <p>1.2. Ansprüche: 2, 3-14(teilweise)</p> <p>Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (III) ausgehend von den Verbindungen der Formel (IV).</p> <p>Bitte zu beachten daß für alle unter Punkt 1 aufgeführten Erfindungen, obwohl diese nicht unbedingt durch ein gemeinsames erfinderisches Konzept verbunden sind, ohne Mehraufwand der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, eine vollständige Recherche durchgeführt werden konnte.</p>	

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1, 3-14 (alle teilweise)

Die Recherche über die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ergab in ihrer Anfangsphase eine sehr große Zahl (über 460) möglicherweise relevanter Dokumente. Diese Zahl ist so groß, daß sich unmöglich feststellen lässt, für was in der Gesamtheit der Patentansprüche eventuell nach zu Recht Schutz begehrte werden könnte (Art. 6 PCT). Aus diesen Gründen erscheint eine sinnvolle Recherche über den gesamten Bereich der Patentansprüche unmöglich. Die Recherche wurde daher beschränkt auf die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) worin X OH oder OR3 (d.h. nicht H) sein kann.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.